PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Calquence 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg akalabrutiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule (kapsule).

Tvrde kapsule veličine 1 (20 mm) sa žutim tijelom i plavom kapicom te oznakom „ACA 100 mg“ otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Calquence je u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom indiciran za liječenje prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

Calquence je u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

Calquence je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

Calquence je u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL) koji nisu pogodni za autolognu transplantaciju matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplant*, ASCT).

Calquence je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (MCL) koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom Brutonove tirozinske kinaze (BTK).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

Preporučena je doza lijeka Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima 100 mg akalabrutiniba dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg).

Interval između primjene dviju doza lijeka Calquence iznosi približno 12 sati.

Za kombinirane terapijske protokole vidjeti pripadajuće informacije o lijeku za doziranje pojedinog lijeka (za detaljnije informacije o kombiniranim terapijskim protokolima vidjeti dio 5.1).

Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom

Liječenje lijekom Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega

Liječenje lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega treba nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili dovršetka 14 ciklusa liječenja (jedan ciklus traje 28 dana).

Calquence treba primjenjivati od 1. dana 1. ciklusa tijekom ukupno 14 ciklusa. Venetoklaks treba primjenjivati od 1. dana 3. ciklusa tijekom ukupno 12 ciklusa, počevši s dozom od 20 mg, koja se zatim tjedno povećava na 50 mg, 100 mg, 200 mg i u konačnici 400 mg.

Ako se Calquence primjenjuje u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom, obinutuzumab treba primijeniti u dozi od 100 mg 1. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 900 mg, koja se može primijeniti 1. ili 2. dana. Nakon toga obinutuzumab treba primijeniti u dozi od 1000 mg 8. i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana svakog ciklusa od 3. do 7. ciklusa. Obinutuzumab se primjenjuje sveukupno 6 ciklusa.

Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom

Calquence treba primjenjivati od 1. dana 1. ciklusa (jedan ciklus iznosi 28 dana) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bendamustin treba primijeniti u dozi od 90 mg/m^2 1. i 2. dana svakog ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Rituksimab treba primijeniti u dozi od 375 mg/m^2 1. dana svakog ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Bolesnici koji nakon prvih 6 ciklusa ostvare odgovor na liječenje (djelomičan odgovor [engl. *partial response,* PR] ili potpun odgovor [engl. *complete response,* CR]) mogu primati terapiju održavanja rituksimabom u dozi od 375 mg/m^2 primijenjenoj 1. dana svakog drugog ciklusa do maksimalno 12 dodatnih doza, počevši od 8. pa do 30. ciklusa.

<u>Prilagodbe doze</u>

Nuspojave

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Calquence u slučaju nuspojava ≥ 3. stupnja kod bolesnika liječenih lijekom Calquence u monoterapiji odnosno u kombinaciji s obinutuzumabom navedene su u Tablici 1.

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Calquence u slučaju nuspojava ≥ 3. stupnja kod bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom navedene su u Tablici 2.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava*

Nuspojava	**Nastup nuspojave**	**Prilagodba doze** (početna doza = 100 mg približno svakih 12 sati)
Trombocitopenija 3. stupnja praćena krvarenjem, trombocitopenija 4. stupnja ili neutropenija 4. stupnja koja traje dulje od 7 dana Nehematološke toksičnosti 3. ili višeg stupnja	Prvi i drugi	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do 1. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u dozi od 100 mg približno svakih 12 sati.
	Treći	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do 1. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan.
	Četvrti	Trajno obustaviti liječenje lijekom Calquence

*Stupanj nuspojava utvrđen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava ≥ 3. stupnja[*] kod bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom

Nuspojava	**Prilagodba doze bendamustina[†]**	**Prilagodba doze lijeka Calquence**
Neutropenija	U slučaju neutropenije 3. ili 4. stupnja:[‡] Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	U slučaju neutropenije 4. stupnja koja traje dulje od 7 dana liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi i treći nastup nuspojave).[¶] U slučaju četvrtog nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.
Trombocitopenija	U slučaju trombocitopenije 3. ili 4. stupnja: Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	U slučaju trombocitopenije 3. stupnja praćene značajnim krvarenjem ili trombocitopenije 4. stupnja liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi i treći nastup nuspojave).[¶] Kod trombocitopenije praćene značajnim krvarenjem liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti u slučaju trećeg nastupa nuspojave. U slučaju četvrtog nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.
Druge hematološke toksičnosti 4. stupnja[§] ili toksičnosti 3. stupnja koje se ne mogu zbrinuti	Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi i treći nastup nuspojave).[¶] U slučaju četvrtog nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.

Nuspojava	**Prilagodba doze bendamustina**[†]	**Prilagodba doze lijeka Calquence**
Nehematološke toksičnosti 3. ili višeg stupnja	Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do 1. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi nastup nuspojave).[¶] U slučaju trećeg nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.

[*]Stupanj nuspojava utvrđen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).
[†]Za sve toksičnosti koje nisu navedene u ovoj tablici pročitati lokalno odobrene informacije o lijeku za bendamustin.
[‡]Prije prilagodbe doze bendamustina razmotriti primjenu mijeloidnih faktora rasta.
[§]Limfopenija 4. stupnja očekivani je ishod liječenja bendamustinom i rituksimabom. Prilagodba doze zbog limfopenije očekuje se samo ako se ona smatra klinički značajnom prema ocjeni ispitivača, primjerice ako je praćena rekurentnim infekcijama.
[¶]Doza se može ponovno povećati prema odluci liječnika ako bolesnik podnosi smanjenu dozu tijekom ≥ 4 tjedna.

Za dodatne informacije o zbrinjavanju toksičnosti pročitati informacije o lijeku za svaki lijek primijenjen u kombinaciji s lijekom Calquence.

Interakcije

Preporuke za primjenu lijeka Calquence zajedno s inhibitorima ili induktorima CYP3A i lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline navedene su u Tablici 3 (vidjeti dio 4.5).

Tablica 3. Primjena u kombinaciji s inhibitorima ili induktorima CYP3A i lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline

	Istodobno primijenjen lijek	Preporuke za primjenu lijeka Calquence
Inhibitori CYP3A	Snažan inhibitor CYP3A	Izbjegavati istodobnu primjenu. Ako će se navedeni inhibitori koristiti kratkoročno (primjerice lijekovi za liječenje infekcije do 7 dana), primjenu lijeka Calquence treba privremeno prekinuti.
	Umjeren inhibitor CYP3A	Nije potrebno prilagođavati dozu. Bolesnike koji uzimaju umjerene inhibitore CYP3A treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava.
	Slab inhibitor CYP3A	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Induktori CYP3A	Snažan induktor CYP3A	Izbjegavati istodobnu primjenu.
Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline	Inhibitori protonske pumpe	Izbjegavati istodobnu primjenu.
	Antagonisti H2-receptora	Calquence uzeti 2 sata prije (ili 10 sati nakon) primjene antagonista H2-receptora.
	Antacidi	Lijekove treba uzeti s razmakom od najmanje 2 sata.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Calquence i shvati to više od 3 sata nakon što ju je trebao uzeti, treba ga uputiti da sljedeću dozu uzme u uobičajeno vrijeme. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu lijeka Calquence kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U sklopu kliničkih ispitivanja lijeka Calquence bili su liječeni bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina > 30 ml/min). Potrebno je održavati odgovarajuću hidraciju i periodički pratiti razine kreatinina u serumu. Calquence se kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) smije primjenjivati samo ako korist nadmašuje rizik liječenja i te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti. Nema podataka o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ni bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, Child-Pugh stadij B ili razina ukupnog bilirubina 1,5 – 3 puta iznad gornje granice normale [GGN] uz bilo koju vrijednost AST-a). Međutim, bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti. Primjena lijeka Calquence ne

preporučuje se kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C ili razina ukupnog bilirubina > 3 x GGN uz bilo koju vrijednost AST-a) (vidjeti dio 5.2).

Teška srčana bolest

Bolesnici s teškom kardiovaskularnom bolešću nisu mogli sudjelovati u kliničkim ispitivanjima lijeka Calquence.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence u djece i adolescenata u dobi od 0 od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Calquence je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom u približno isto vrijeme svaki dan, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.5). Kapsule se ne smiju žvakati, rastapati ni otvarati jer to može utjecati na apsorpciju lijeka u tijelo.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježeni su događaji značajnog krvarenja, uključujući krvarenje u središnjem živčanom sustavu i gastrointestinalno krvarenje, od kojih su neki imali smrtni ishod. Ti su događaji zabilježeni i kod bolesnika s trombocitopenijom i kod onih bez trombocitopenije. Sveukupno su događaji krvarenja bili manje teški događaji koji su uključivali nastanak modrica i petehije (vidjeti dio 4.8).

Mehanizam u pozadini događaja krvarenja nije posve razjašnjen.

Rizik od krvarenja može biti povećan kod bolesnika koji primaju antitrombotike. Kod primjene antitrombotika treba postupati uz oprez i razmotriti dodatno praćenje zbog mogućih znakova krvarenja kad je njihova istodobna primjena medicinski neophodna. Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Calquence.

Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika privremenog prekida primjene lijeka Calquence tijekom najmanje 3 dana prije i poslije kirurškog zahvata.

Infekcije

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježene su ozbiljne infekcije (bakterijske, virusne ili gljivične), uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Te su se infekcije pretežno javljale bez neutropenije, dok je neutropenijska infekcija prijavljena kod 10,1% bolesnika liječenih monoterapijom odnosno 26,8% onih koji su primali kombiniranu terapiju. Zabilježene su infekcije uzrokovane reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV) i herpesa zostera, aspergiloza i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.8).

Reaktivacija virusa

Kod bolesnika koji su primali Calquence prijavljeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B. Prije početka liječenja lijekom Calquence treba utvrditi status infekcije virusom hepatitisa B (HBV). Ako bolesnik ima pozitivan serološki nalaz na hepatitis B, prije početka liječenja potrebno je konzultirati stručnjaka za liječenje jetrenih bolesti, a bolesnika nadzirati i liječiti u skladu s lokalnim medicinskim standardima kako bi se spriječila reaktivacija hepatitisa B.

Nakon primjene lijeka Calquence kod bolesnika koji su prethodno ili istodobno primali imunosupresijsku terapiju prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne encefalopatije (PML), uključujući i neke sa smrtnim ishodom. Liječnici trebaju uzeti u obzir PML tijekom diferencijalne dijagnoze kod bolesnika kod kojih je došlo do pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova ili simptoma. Posumnja li se na PML, treba provesti odgovarajuće dijagnostičke pretrage i privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence dok se PML ne isključi. U slučaju bilo kakve dvojbe treba razmotriti upućivanje bolesnika neurologu i provođenje odgovarajućih dijagnostičkih pretraga za PML, uključujući pretragu oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR), po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, testiranje cerebrospinalne tekućine na prisutnost DNA JC virusa i ponovljene neurološke ocjene.

Treba razmotriti uvođenje profilakse u skladu sa standardnim liječenjem bolesnika s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije te im po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje.

Citopenije

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima tijekom liječenja su se razvile citopenije 3. ili 4. stupnja, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku sukladno medicinskoj indikaciji (vidjeti dio 4.8).

Drugi primarni zloćudni tumori

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježeni su drugi primarni zloćudni tumori, uključujući rak kože i druge oblike raka. Rak kože prijavljen je često. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave raka kože te im savjetovati da izbjegavaju izlaganje suncu (vidjeti dio 4.8).

Fibrilacija atrija

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježeni su slučajevi fibrilacije/undulacije atrija. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave simptoma fibrilacije atrija i undulacije atrija (npr. palpitacija, omaglice, sinkope, boli u prsnom košu, dispneje) i po potrebi napraviti EKG (vidjeti dijelove 4.5 i 4.2). Kod bolesnika kod kojih se tijekom liječenja lijekom Calquence razvije fibrilacija atrija treba provesti detaljnu ocjenu rizika od tromboembolijske bolesti. Kod bolesnika s visokim rizikom od tromboembolijske bolesti treba razmotriti strogo kontrolirano liječenje antikoagulansima i zamjenu lijeka Calquence nekim drugim lijekom.

Sindrom tumorske lize

Kod liječenja lijekom Calquence prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome,* TLS). Bolesnike za koje se smatra da su izloženi riziku od TLS-a (npr. one s velikom tumorskom masom na

početku liječenja) treba ocijeniti zbog mogućeg rizika od TLS-a i pomno pratiti u skladu s kliničkom indikacijom.

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Kod bolesnika koji su primali Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom za liječenje MCL-a prijavljeni su intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. kašalj, dispneja ili hipoksija), a IBP/pneumonitis treba zbrinuti u skladu s kliničkom indikacijom.

Drugi lijekovi

Istodobna primjena lijeka Calquence sa snažnim inhibitorima CYP3A može povećati izloženost akalabrutinibu, a time i rizik od toksičnosti. S druge pak strane, istodobna primjena induktora CYP3A4 može smanjiti izloženost akalabrutinibu, što za posljedicu ima rizik od nedostatne djelotvornosti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A. Ako će se ti inhibitori koristiti kratkoročno (primjerice za liječenje infekcije tijekom razdoblja do sedam dana), liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti. Ako se primjenjuje umjeren inhibitor CYP3A, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati zbog rizika od nedostatne djelotvornosti.

Calquence sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit prvenstveno se metaboliziraju posredstvom enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i oba su supstrati P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Djelatne tvari koje mogu povisiti plazmatske koncentracije akalabrutiniba

Inhibitori CYP3A/P-gp-a

Kod zdravih je ispitanika (N=17) istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP3A/P-gp-a (200 mg itrakonazola jedanput na dan tijekom 5 dana) povisila C_{max} akalabrutiniba za 3,9 puta, a njegov AUC za 5,0 puta.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A/P-gp-a. Ako će se snažni inhibitori CYP3A/P-gp-a (npr. ketokonazol, konivaptan, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) primjenjivati kratkoročno, liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

U odnosu na samostalnu primjenu akalabrutiniba, istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A (400 mg flukonazola kao jednokratna doza ili 200 mg izavukonazola kao ponovljena doza tijekom 5 dana) kod zdravih je ispitanika povisila C_{max} i AUC akalabrutiniba za 1,4 do 2 puta dok je C_{max} i AUC aktivnog metabolita ACP-5862 snižen za 0,65 do 0,88 puta. Nije potrebno prilagođavati dozu kod kombinacije s umjerenim CYP3A inhibitorima. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Djelatne tvari koje mogu sniziti plazmatske koncentracije akalabrutiniba

Induktori CYP3A

Kod zdravih je ispitanika (N=24) istodobna primjena snažnog induktora CYP3A (600 mg rifampicina jedanput na dan tijekom 9 dana) snizila C_{max} akalabrutiniba za 68%, a njegov AUC za 77%.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima aktivnosti CYP3A (npr. fenitoinom, rifampicinom, karbamazepinom). Treba izbjegavati istodobno liječenje gospinom travom, koja može dovesti do nepredvidljivih sniženja plazmatskih koncentracija akalabrutiniba.

Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline

Topljivost akalabrutiniba smanjuje se s povećanjem pH vrijednosti. Kod zdravih je ispitanika istodobna primjena akalabrutiniba s antacidom (1 g kalcijeva karbonata) snizila AUC akalabrutiniba za 53%. Istodobna primjena s inhibitorom protonske pumpe (40 mg omeprazola tijekom 5 dana) snizila je AUC akalabrutiniba za 43%.

Ako je liječenje lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline neophodno, treba razmotriti primjenu antacida (npr. kalcijeva karbonata) ili antagonista H2-receptora (npr. ranitidina ili famotidina). Kod istodobne primjene s antacidima lijekove treba uzeti s razmakom od najmanje 2 sata (vidjeti dio 4.2). Kod istodobne primjene s antagonistima H2-receptora Calquence treba uzeti 2 sata prije (ili 10 sati nakon) primjene antagonista H2-receptora.

S obzirom na dugotrajan učinak inhibitora protonske pumpe, uzimanje lijekova u različito vrijeme možda neće spriječiti interakciju između inhibitora protonske pumpe i lijeka Calquence pa njihovu istodobnu primjenu treba izbjegavati (vidjeti dio 4.2).

Djelatne tvari kojima Calquence može promijeniti plazmatske koncentracije

Supstrati CYP3A

Na temelju podataka prikupljenih *in vitro* ne može se isključiti mogućnost da je akalabrutinib inhibitor CYP3A4 u crijevima i da može povećati izloženost supstratima CYP3A4 osjetljivima na crijevni metabolizam putem enzima CYP3A. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni akalabrutiniba sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog raspona koji se primjenjuju peroralno (npr. ciklosporinom, ergotaminom, pimozidom).

Učinak akalabrutiniba na supstrate CYP1A2

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da akalabrutinib inducira CYP1A2. Istodobna primjena akalabrutiniba sa supstratima CYP1A2 (npr. teofilinom, kofeinom) može smanjiti izloženost tim lijekovima.

Učinci akalabrutinima i njegova aktivnog metabolita (ACP-5862) na sustave prijenosa lijekova

Akalabrutinib može povećati izloženost istodobno primijenjenim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatu) inhibiranjem BCRP-a u crijevima (vidjeti dio 5.2). Kako bi se minimizirala mogućnost interakcije u probavnom sustavu, oralne supstrate BCRP-a uskog terapijskog raspona, poput metotreksata, treba uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon akalabrutiniba.

ACP-5862 može povećati izloženost istodobno primijenjenim supstratima prijenosnika MATE1 (npr. metforminu) inhibiranjem prijenosnika MATE1 (vidjeti dio 5.2). Bolesnike koji uz Calquence uzimaju i

lijekove čija raspoloživost ovisi o prijenosniku MATE1 (npr. metformin) treba nadzirati zbog mogućih znakova promijenjene podnošljivosti uslijed povećane izloženosti istodobno primijenjenom lijeku.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Calquence.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni akalabrutiniba kod trudnica ili su ti podaci ograničeni. Prema nalazima iz ispitivanja na životinjama, izlaganje akalabrutinibu tijekom trudnoće može predstavljati rizik za plod. Kod štakora je primijećena distocija (otežan ili dugotrajan okot), a primjena skotnim ženkama kunića bila je povezana sa smanjenim rastom ploda (vidjeti dio 5.3).

Calquence se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad kliničko stanje žene zahtijeva liječenje akalabrutinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se akalabrutinib u majčino mlijeko kod ljudi. Nema podataka o učinku akalabrutiniba na dojenče ili na proizvodnju mlijeka. Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit bili su prisutni u mlijeku ženki štakora u laktaciji. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojiljama se savjetuje da ne doje tijekom liječenja i još 2 dana nakon primjene posljednje doze lijeka Calquence.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Calquence na plodnost ljudi. U nekliničkim ispitivanjima akalabrutiniba na mužjacima i ženkama štakora nisu opaženi štetni učinci na parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Calquence ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, tijekom liječenja akalabrutinibom prijavljeni su umor i omaglica, pa bolesnicima koji primijete te simptome treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Calquence u monoterapiji

Među 1478 bolesnika liječenih lijekom Calquence u monoterapiji najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcija, proljev, glavobolja, bol u mišićima i kostima, nastanak modrica, kašalj, artralgija, umor, mučnina i osip. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su infekcija, leukopenija, neutropenija, anemija, drugi primarni zloćudni tumor i trombocitopenija.

Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom

Među 223 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcija, bol u mišićima i kostima, proljev, glavobolja, leukopenija,

neutropenija, kašalj, umor, artralgija, mučnina, omaglica i konstipacija. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su leukopenija, neutropenija, infekcija, trombocitopenija i anemija.

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom

Među 291 bolesnikom liječenim lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcije, neutropenija, glavobolja, nastanak modrica, proljev i bol u mišićima i kostima. Najčešće (≥ 5%) prijavljena nuspojava ≥ 3. stupnja bila je neutropenija.

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom

Među 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcije, neutropenija, glavobolja, nastanak modrica, proljev, mučnina i bol u mišićima i kostima. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su neutropenija i trombocitopenija.

Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom

Među 297 bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom, najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su neutropenija, mučnina, osip, proljev, bol u mišićima i kostima, glavobolja, umor, povraćanje, konstipacija, anemija i trombocitopenija. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su neutropenija, osip, trombocitopenija, anemija, pneumonija, drugi primarni zloćudni tumor, hipertenzija i drugi primarni zloćudni tumor osim nemelanomskog raka kože.

Tablični prikaz nuspojava

Tablice u nastavku prikazuju nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji za liječenje hematoloških zloćudnih bolesti. Medijan trajanja liječenja lijekom Calquence u monoterapiji u objedinjenom skupu podataka iznosio je 38,2 mjeseca. Medijan trajanja liječenja lijekom Calquence kod bolesnika koji su taj lijek primali u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom iznosio je 28,6 mjeseci. Medijan trajanja liječenja lijekom Calquence kod bolesnika koji su taj lijek primali u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega iznosio je 12,9 mjeseci.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, tako da se prvo navode najčešće nuspojave. Nadalje, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave* opažene kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali akalabrutinib u monoterapiji (N=1478)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Svi stupnjevi (%)	≥ 3. stupanj* (%)
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često (25,8)	1,2
	pneumonija	vrlo često (15,8)	8,7
	sinusitis	vrlo često (11,4)	0,4
	infekcija mokraćnih putova	često (9,9)	1,8
	bronhitis	često (9,7)	0,6
	infekcije virusom herpesa†	često (9,1)	0,9
	nazofaringitis	često (8,3)	0
	infekcije gljivicama roda *Aspergillus*†	manje često (0,7)	0,6
	reaktivacija hepatitisa B	manje često (0,4)	0,3
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	drugi primarni zloćudni tumor† nemelanomski rak kože† drugi primarni zloćudni tumor osim nemelanomskog raka kože†	vrlo često (17,6) često (9,9) često (9,7)	6,7 1,4 5,5
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija†	vrlo često (19,4)	17,5
	anemija†	vrlo često (17,1)	9,5
	trombocitopenija†	vrlo često (11,5)	6,2
	limfocitoza	manje često (0,5)	0,3
Poremećaji metabolizma i prehrane	sindrom tumorske lize	manje često (0,5)	0,4
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često (36,5)	1,2
	omaglica	vrlo često (13,9)	0,1
Srčani poremećaji	fibrilacija/undulacija atrija†	često (7,4)	2,3
Krvožilni poremećaji	nastanak modrica† kontuzija petehije ekhimoze	vrlo često (30,9) vrlo često (20,7) često (8,9) često (5,7)	0 0 0 0
	krvarenje/hematom† gastrointestinalno krvarenje intrakranijalno krvarenje	vrlo često (16,3) manje često (0,9) manje često (0,1)	3,2 0,7 0,1
	hipertenzija†	vrlo često (11,9)	4,9
	epistaksa	često (8,0)	0,3

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Svi stupnjevi (%)	≥ 3. stupanj* (%)
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često (36,7)	2,6
	mučnina	vrlo često (21,8)	0,8
	konstipacija	vrlo često (15,2)	0,1
	bol u abdomenu†	vrlo često (14,5)	1,2
	povraćanje	vrlo često (14,0)	0,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip†	vrlo često (20,3)	0,9
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol†	vrlo često (31,9)	1,8
	artralgija	vrlo često (24,0)	0,9
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često (23,6)	2,0
	astenija	često (7,0)	0,9
Pretrage§ (nalazi na temelju rezultata pretraga)	snižena vrijednost hemoglobina±	vrlo često (47,4)	10,8
	smanjen apsolutni broj neutrofila±	vrlo često (43,9)	24,0
	smanjen broj trombocita±	vrlo često (36,9)	9,5

*Prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).
†Skupni pojam koji uključuje više nuspojava.
±Odnosi se na incidenciju laboratorijskih nalaza, a ne prijavljenih štetnih događaja.
§Navedeno kao stupanj prema CTCAE kriterijima.

Tablica 5. Nuspojave* opažene kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali akalabrutinib u kombiniranoj terapiji (N=1095)

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
Infekcije i infestacije								
infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često (31,4)	1,8	vrlo često (18,2)	0,3	često (8,2)	0,3	često (6,3)	0
sinusitis	vrlo često (15,2)	0,4	često (6,4)	0	često (2,7)	0	često (2,5)	0
nazofaringitis	vrlo često (13,5)	0,4	često (5,4)	0	često (1,4)	0	često (1,1)	0

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
infekcija mokraćnih putova	vrlo često (13)	0,9	vrlo često (11,1)	1,7	često (3,1)	0	često (6,0)	0,4
pneumonija	vrlo često (10,8)	5,4	vrlo često (16,2)	8,8	često (3,8)	1,4	često (5,3)	3,9
bronhitis	često (9,9)	0	često (6,4)	0,3	često (2,1)	0	često (2,5)	0
infekcije virusom herpesa†	često (6,7)	1,3	vrlo često (12,8)	1,0	često (4,8)	0	često (3,5)	0,4
progresivna multifokalna leukoencefalopatija	manje često (0,4)	0,4	nepoznato	0	nepoznato	0	nepoznato	0
reaktivacija hepatitisa B	manje često (0,9)	0,1	često (1,3)	0,3	nepoznato	0	nepoznato	0
infekcije gljivicama roda *Aspergillus*†	nepoznato	0	manje često (0,3)	0,3	nepoznato	0	manje često (0,4)	0,4
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine								
drugi primarni zloćudni tumor†	vrlo često (13)	4,0	vrlo često (17,8)	7,4	često (5,2)	1,7	često (4,2)	1,8
nemelanomski rak kože †	često (7,6)	0,4	vrlo često (11,1)	2,0	često (3,1)	0	često (1,8)	0,4
drugi primarni zloćudni tumor osim nemelanomskog raka kože†	često (6,3)	3,6	često (9,8)	5,4	često (2,7)	1,7	često (2,5)	1,4
Poremećaji krvi i limfnog sustava								
neutropenija†	vrlo često (31,8)	30	vrlo često (54,9)	50,2	vrlo često (37,1)	32,3	vrlo često (50,4)	46,1
trombocitopenija†	vrlo često (13,9)	9	vrlo često (22,9)	9,8	često (5,8)	2,1	vrlo često (12,3)	9,2
anemija†	vrlo često (11,7)	5,8	vrlo često (24,2)	9,4	često (6,9)	3,8	često (4,6)	2,1
limfocitoza	manje često (0,4)	0,4	manje često (0,7)	0	nepoznato	0	manje često (0,7)	0,4
Poremećaji metabolizma i prehrane								
sindrom tumorske lize	često (1,8)	1,3	često (1,3)	1,3	manje često (0,3)	0,3	manje često (0,4)	0,4

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
Poremećaji živčanog sustava								
glavobolja	vrlo često (43)	0,9	vrlo često (30,3)	1,3	vrlo često (35,1)	1,4	vrlo često (28,2)	0,4
omaglica	vrlo često (23,8)	0	vrlo često (14,5)	0,7	često (5,5)	0	često (6,7)	0
Srčani poremećaji								
fibrilacija/undulacija atrija†	često (3,1)	0,9	često (6,7)	4,0	manje često (0,7)	0,3	često (2,1)	0,7
Krvožilni poremećaji								
nastanak modrica†	vrlo često (38,6)	0	vrlo često (14,1)	0,3	vrlo često (20,6)	0	vrlo često (21,8)	0
kontuzija	vrlo često (27,4)	0	vrlo često (11,1)	0	vrlo često (14,1)	0	vrlo često (16,2)	0
petehije	vrlo često (11,2)	0	često (2,0)	0	često (4,8)	0	često (5,3)	0
ekhimoze	često (3,1)	0	često (3,0)	0,3	često (2,7)	0	često (3,9)	0
krvarenje/hematom†	vrlo često (17,5)	1,3	vrlo često (15,5)	1,0	često (8,9)	0,7	često (8,5)	1,1
gastrointestinalno krvarenje	često (3,6)	0,9	manje često (0,3)	0	manje često (0,7)	0,3	nepoznato	0
intrakranijalno krvarenje	manje često (0,9)	0	nepoznato	0	nepoznato	0	nepoznato	0
hipertenzija†	vrlo često (13,5)	3,6	vrlo često (12,5)	5,7	često (4,1)	2,7	često (3,9)	2,1
epistaksa	često (8,5)	0	često (2,7)	0	često (1,7)	0	često (4,2)	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja								
pneumonitis±	-	-	često (2,4)	0,3	-	-	-	-
Poremećaji probavnog sustava								
proljev	vrlo često (43,9)	4,5	vrlo često (37,4)	3,0	vrlo često (32,6)	1,7	vrlo često (36,3)	1,4

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
mučnina	vrlo često (26,9)	0	vrlo često (42,8)	1,3	vrlo često (14,8)	0	vrlo često (21,8)	0,7
konstipacija	vrlo često (20,2)	0	vrlo često (24,6)	1,0	često (6,5)	0,3	često (8,1)	0
povraćanje	vrlo često (19,3)	0,9	vrlo često (25,6)	0,7	često (5,5)	0	često (6,7)	0
bol u abdomenu†	vrlo često (14,8)	1,3	vrlo često (12,1)	2,0	često (7,9)	1,0	često (8,1)	0,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva								
osip†	vrlo često (30,9)	1,8	vrlo često (39,1)	9,8	vrlo često (12,0)	0,3	vrlo često (16,2)	1,1
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva								
mišićno-koštana bol †	vrlo često (44,8)	2,2	vrlo često (34,3)	3,7	vrlo često (24,1)	0,7	vrlo često (21,8)	1,1
artralgija	vrlo često (26,9)	1,3	vrlo često (17,5)	0,7	vrlo često (12,7)	1,0	vrlo često (10,9)	0,4
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene								
umor	vrlo često (30,5)	1,8	vrlo često (29,3)	2,7	vrlo često (14,8)	0,3	vrlo često (14,4)	0
astenija	često (7,6)	0,4	vrlo često (10,4)	1,0	često (4,1)	0	često (3,2)	0
Pretrage¶								
smanjen apsolutni broj neutrofila§	vrlo često (57,4)	35	vrlo često (76,8)	56,6	vrlo često (78,0)	38,1	vrlo često (81,7)	53,5
smanjen broj trombocita§	vrlo često (46,2)	10,8	vrlo često (69,4)	17,8	vrlo često (42,6)	5,2	vrlo često (54,9)	13,7
snižena vrijednost hemoglobina§	vrlo često (43,9)	9	vrlo često (79,5)	10,8	vrlo često (34,7)	6,5	vrlo često (45,8)	3,5
povišena vrijednost alanin aminotransferaze ‡	-	-	često (9,1)	4,4	-	-	-	-
povišena vrijednost aspartat aminotransferaze‡	-	-	često (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).
†Skupni pojam koji uključuje više nuspojava.
‡Prijavljen je jedan slučaj sa smrtnim ishodom.
§Odnosi se na incidenciju laboratorijskih nalaza, a ne prijavljenih štetnih događaja.
¶Navedeno kao stupanj prema CTCAE kriterijima.
‡Nuspojava opažena samo u skupini koja je primala Calquence + BR u ispitivanju ECHO.

Opis odabranih nuspojava

Ozbiljne infekcije kod liječenja bolesnika lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega

Među 291 bolesnikom liječenim lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom teške (≥ 3. stupanj) infekcije prijavljene su kod 12,4% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19). Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su kod 3,1% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19).

Među 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom teške (≥ 3. stupanj) infekcije prijavljene su kod 23,6% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19). Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su kod 5,6% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19).

Prekid liječenja i smanjenje doze zbog nuspojava

Od 1478 bolesnika liječenih lijekom Calquence u monoterapiji, njih 14,6% prekinulo je liječenje zbog nuspojava, koje su najčešće uključivale pneumoniju, trombocitopeniju i proljev. Smanjenja doze zbog nuspojava zabilježena su kod 5,9% bolesnika. Te su nuspojave najčešće uključivale reaktivaciju hepatitisa B, sepsu i proljev.

Od 223 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom, njih 10,8% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, koje su najčešće uključivale pneumoniju, trombocitopeniju i proljev. Smanjenja doze zbog nuspojava zabilježena su kod 6,7% bolesnika. Te su nuspojave najčešće uključivale neutropeniju, proljev i povraćanje.

Od 291 bolesnika liječenog lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom, njih 7,6% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, dok je kod 5,8% prijavljeno smanjenje doze lijeka Calquence zbog nuspojava. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja najčešće su uključivale pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19 i COVID-19, dok je nuspojava koja je dovela do smanjenja doze bila neutropenija.

Od 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom, njih 13,7% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, dok je kod 6,3% prijavljeno smanjenje doze lijeka Calquence zbog nuspojava. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja najčešće su uključivale pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19 i COVID-19, dok je nuspojava koja je dovela do smanjenja doze bila neutropenija.

Od 297 bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom, njih 42,8% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, koje su najčešće uključivale COVID-19, pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19, neutropeniju i pneumoniju. Smanjenja doze zbog nuspojava zabilježena su kod 10,1% bolesnika. Te su nuspojave najčešće uključivale neutropeniju i mučninu.

Starije osobe

Od 1478 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Calquence u monoterapiji, njih 42% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 20,6% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Od 223 bolesnika koja su sudjelovala u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom, njih 47% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 26% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Od 291 bolesnika liječenog lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom, njih 28,9% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 4,5% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Od 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom, njih 24% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 6,3% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje akalabrutinibom i nisu utvrđeni simptomi predoziranja. U slučaju predoziranja bolesnike se mora pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori proteinske kinaze, ATK oznaka: L01EL02.

Mehanizam djelovanja

Akalabrutinib je selektivan inhibitor Brutonove tirozinske kinaze (BTK). BTK je molekula koja sudjeluje u signalizaciji putem B-staničnih antigenskih receptora i citokinskih receptora. U B-stanicama, signalizacija u kojoj sudjeluje BTK zaslužna je za preživljenje i proliferaciju B-stanica i neophodna je za staničnu adheziju, migraciju i kemotaksiju.

Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit (ACP-5862) kovalentnom se vezom vezuju za cisteinski ostatak na aktivnom mjestu BTK-a i tako dovode do ireverzibilne inaktivacije BTK-a uz minimalnu interakciju s elementima izvan ciljnog mjesta.

Farmakodinamički učinci

Kod bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica koji su primali dozu akalabrutiniba od 100 mg dvaput na dan medijan zauzetosti BTK-a aktivnih mjesta (BTK *occupancy*) u stanju dinamičke ravnoteže, koji je iznosio ≥ 95% u perifernoj krvi, održao se tijekom 12 sati, a rezultat toga bila je inaktivacija BTK-a tijekom cijelog preporučenog intervala doziranja.

Elektrofiziologija srca

Učinak akalabrutiniba na QTc interval ocjenjivao se kod 46 zdravih muškaraca i žena u randomiziranom, dvostruko slijepom, temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval u kojima su se koristili placebo i pozitivne kontrole. Kad se primjenjivao u supraterapijskim dozama koje su bile četverostruko veće od maksimalne preporučene doze, Calquence nije produljio QT/QTc interval u klinički značajnoj mjeri (≤ 10 ms) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.3).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om

Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom kod prethodno neliječenog KLL-a ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ELEVATE-TN) koje je obuhvatilo 535 bolesnika. Bolesnici su primali Calquence plus obinutuzumab, Calquence u monoterapiji ili obinutuzumab plus klorambucil. U ispitivanje ELEVATE-TN bili su uključeni bolesnici u dobi od 65 ili više godina i oni u dobi od 18 do 65 godina s drugim istodobnim medicinskim stanjima. Njih 27,9% imalo je klirens kreatinina (engl. *creatinine clearance,* CrCl) < 60 ml/min. Među bolesnicima mlađima od 65 godina, kod njih 16,1% medijan rezultata na ljestvici za kumulativnu ocjenu bolesti kod starijih bolesnika (engl. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric,* CIRS-G) iznosio je 8. Bolesnici uključeni u ispitivanje mogli su primati antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedeće 3 skupine:

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa pa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Obinutuzumab se primjenjivao od 1. dana 2. ciklusa tijekom maksimalno 6. ciklusa liječenja. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana) te 8. i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 3. – 7. ciklusa liječenja. Svaki je ciklus trajao 28 dana.
- Calquence u monoterapiji: Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- Obinutuzumab plus klorambucil (GClb): Obinutuzumab i klorambucil primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 ciklusa liječenja. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana) te 8. i 15. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 2. – 6. ciklusa liječenja. Klorambucil se primjenjivao u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana 1. – 6. ciklusa liječenja. Svaki je ciklus trajao 28 dana.

Bolesnici su bili stratificirani prema statusu delecije 17p (prisutna naspram odsutna), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2) i geografskoj regiji (Sjeverna Amerika i Zapadna Europa naspram ostalih). Nakon potvrđene progresije bolesti 45 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala GClb prešlo je na Calquence u monoterapiji. U Tablici 6 sažeto su prikazane početne demografske značajke i značajke bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tablica 6. Početne značajke bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN

Značajka	**Calquence plus obinutuzumab N=179**	**Calquence u monoterapiji N=179**	**Obinutuzumab plus klorambucil N=177**
Dob, godine; medijan (raspon)	70 (41 – 88)	70 (44 – 87)	71 (46 – 91)
Muškarci, %	62	62	59,9
Bijelci, %	91,6	95	93,2
Funkcionalni ECOG status 0 – 1, %	94,4	92,2	94,4
Medijan vremena od dijagnoze (mjeseci)	30,5	24,4	30,7
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm, %	25,7	38	31,1
Citogenetska kategorija//FISH, %			
Delecija 17p	9,5	8,9	9
Delecija 11q	17,3	17,3	18,6
Mutacija gena *TP53*	11,7	10,6	11,9
Nemutiran gen *IGHV*	57,5	66,5	65,5
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	16,2	17,3	18,1
Stadij bolesti prema Rai klasifikaciji, %			
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

FISH = fluorescentna *in situ* hibridizacija

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u skupini koja je primala Calquence+G u odnosu na onu koja je primala GClb prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju kriterija Međunarodne radne skupine za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia*, IWCLL) iz 2008. godine, uzimajući u obzir obrazloženje za limfocitozu povezanu s liječenjem (Cheson, 2012.). Uz medijan od 28,3 mjeseca praćenja, rezultati za PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva ukazali su na statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 90% kod prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om u skupini koja je primala Calquence+G u odnosu na onu koja je primala GClb. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Rezultati za djelotvornost prema ocjenama neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN

	Calquence plus obinutuzumab N=179	**Calquence u monoterapiji N=179**	**Obinutuzumab plus klorambucil N=177**
Preživljenje bez progresije bolesti*			
Broj događaja (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Progresija bolesti, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Smrtni slučajevi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	ND (34,2; ND)	22,6 (20,2; 27,6)
HR† (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-vrijednost	< 0,0001	< 0,0001	-
24-mjesečna procjena, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Ukupno preživljenje[a]			
Smrtni slučajevi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Omjer hazarda (95% CI)†	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Stopa najboljeg ukupnog odgovora* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-vrijednost	< 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)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; CRi (engl. *complete response with incomplete blood count recovery*) = potpun odgovor uz nepotpun oporavak broja krvnih stanica; nPR (engl. *nodular partial response*) = djelomičan odgovor u limfnim čvorovima; ORR (engl. *overall response rate*) = stopa ukupnog odgovora; PR (engl. *partial response*) = djelomičan odgovor.

*Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

†Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

[a]Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina.

Rezultati za PFS uz Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom ili bez njega bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama. U visokorizičnoj populaciji s KLL-om (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena *TP53* ili nemutiran *IGHV*), HR za PFS uz Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom ili bez njega u odnosu na obinutuzumab plus klorambucil iznosio je 0,08 (95% CI [0,04; 0,15]) odnosno 0,13 (95% CI [0,08; 0,21]).

Tablica 8. Analiza PFS-a u podskupinama (ispitivanje ELEVATE-TN)

	Calquence u monoterapiji			Calquence+G		
	N	**Omjer hazarda**	**95% CI**	**N**	**Omjer hazarda**	**95% CI**
Svi ispitanici	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Delecija 17p						
Da	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutacija gena *TP53*						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Delecija 17p i/ili mutacija gena *TP53*						
Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Ne	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutacija gena *IGHV*						
Mutiran	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nemutiran	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Delecija 11q						
Da	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Složen kariotip						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Za dugoročne je podatke medijan praćenja iznosio 58,2 mjeseca za skupinu koja je primala Calquence+G, 58,1 mjesec za skupinu koja je primala Calquence i 58,2 mjeseca za skupinu koja je primala GClb. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača nije dosegnut u skupini koja je primala Calquence+G i Calquence u monoterapiji, dok je u skupini koja je primala GClb iznosio 27,8 mjeseci. Na zaključni datum prikupljanja najnovijih podataka ukupno je 72 bolesnika (40,7%) prvotno randomiziranih u skupinu koja je primala GClb prešlo na Calquence u monoterapiji. Medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina, a ukupno je zabilježeno 76 smrtnih slučajeva: 18 (10,1%) u skupini koja je primala Calquence+G, 30 (16,8%) u skupini koja je primala Calquence u monoterapiji i 28 (15,8%) u skupini koja je primala GClb.

Tablica 9. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN

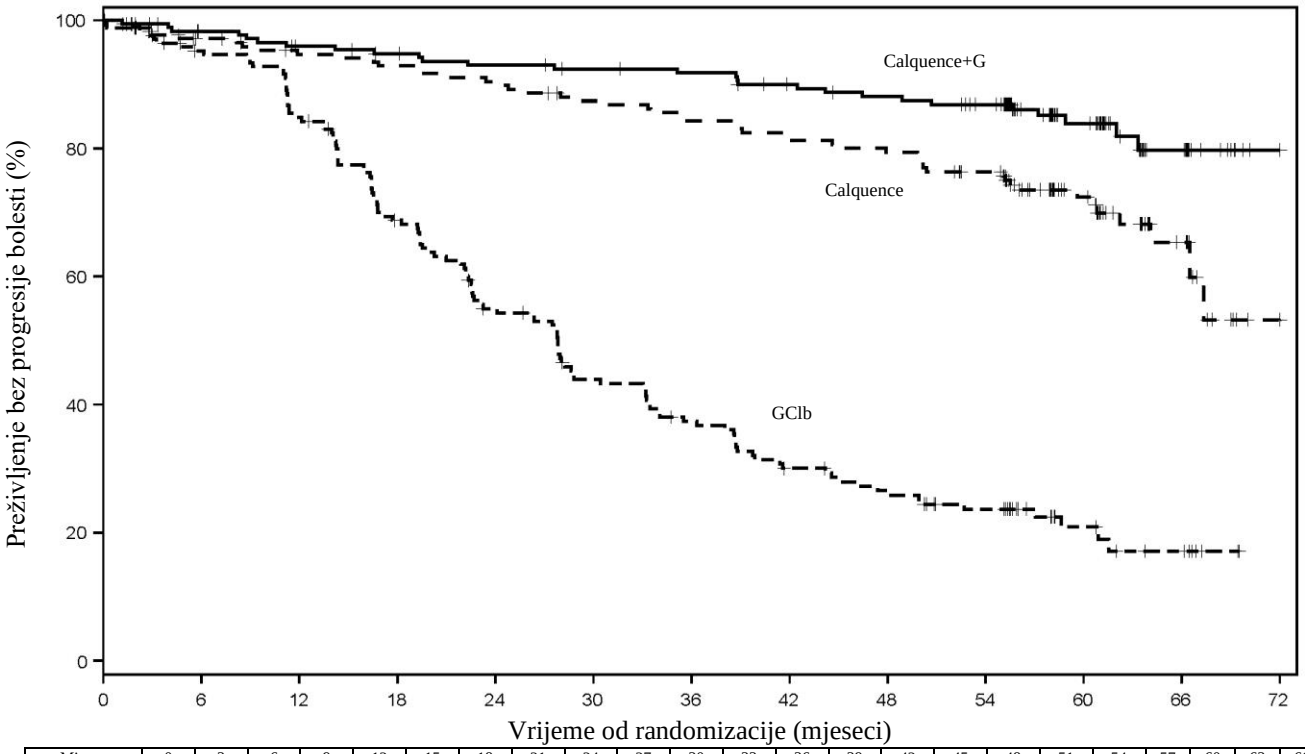
	Calquence plus obinutuzumab N=179	**Calquence u monoterapiji N=179**	**Obinutuzumab plus klorambucil N=177**
Preživljenje bez progresije bolesti			
Broj događaja (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
Progresija bolesti, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Smrtni slučajevi (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medijan (95% CI), mjeseci*	ND	ND (66,5; ND)	27,8 (22,6; 33,2)
HR† (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Ukupno preživljenje			
Smrtni slučajevi (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Omjer hazarda (95% CI) †	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto

*95%-tni interval pouzdanosti utemeljen na procjeni prema Kaplan-Meieru.

†Procjena na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda za omjer hazarda (95% CI) koji je bio stratificiran prema statusu delecije 17p (da ili ne).

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN (populacija predviđena za liječenje)



Mjesec	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

<u>*Bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om – Terapija s fiksnim trajanjem*</u>

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega kod prethodno neliječenog KLL-a ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (AMPLIFY) kod 867 bolesnika. Bolesnici su primali Calquence plus venetoklaks, Calquence plus venetoklaks i obinutuzumab ili kemoimunoterapiju prema izboru ispitivača, koja je uključivala ili FCR (fludarabin plus ciklofosfamid plus rituksimab) ili BR (bendamustin plus rituksimab). Ispitivanje AMPLIFY uključivalo je bolesnike s prethodno neliječenim KLL-om bez delecije 17p ili mutacije gena *TP53* u dobi od 18 ili više godina. U ovom su ispitivanju bolesnici mogli primati antitrombotike osim varfarina i drugih antagonista vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedeće 3 skupine:

- Calquence plus venetoklaks (AV): Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa tijekom sveukupno 14 ciklusa ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Na 1. dan 3. ciklusa bolesnici su započeli 5-tjednu titraciju doze venetoklaksa, počevši s dozom od 20 mg, koja se zatim tjedno povećavala na 50 mg, 100 mg, 200 mg i u konačnici 400 mg jedanput na dan. Venetoklaks se primjenjivao sveukupno 12 ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.

- Calquence plus venetoklaks plus obinutuzumab (AVO): Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa tijekom sveukupno 14 ciklusa ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Na 1. dan 3. ciklusa bolesnici su započeli 5-tjednu titraciju doze venetoklaksa, počevši s dozom od 20 mg, koja se zatim tjedno povećavala na 50 mg, 100 mg,

200 mg i u konačnici 400 mg jedanput na dan. Venetoklaks se primjenjivao sveukupno 12 ciklusa. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. dana ili 1. i 2. dana (100 mg 1. dana, 900 mg 1. ili 2. dana), 8. dana i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana svakog ciklusa od 3. do 7. ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.

- Kemoimunoterapija prema izboru ispitivača (FCR/BR):
  - Fludarabin plus ciklofosfamid plus rituksimab (FCR): Fludarabin (25 mg/m^2) i ciklofosfamid (250 mg/m^2) primjenjivali su se od 1. do 3. dana svakog ciklusa tijekom naviše 6 ciklusa. Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m^2 1. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 500 mg/m^2 1. dana svakog ciklusa od 2. do najviše 6. ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.
  - Bendamustin plus rituksimab (BR): Bendamustin se u dozi od 90 mg/m^2 primjenjivao 1. i 2. dana svakog ciklusa tijekom najviše 6 ciklusa. Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m^2 1. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 500 mg/m^2 1. dana svakog ciklusa od 2. do najviše 6. ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.

Bolesnici su bili stratificirani prema dobi (> 65 godina ili ≤ 65 godina), statusu mutacije gena *IGHV* (mutiran ili nemutiran), stadiju bolesti prema Rai klasifikaciji (visok rizik [≥ 3] ili nizak/umjeren rizik) i geografskoj regiji (Sjeverna Amerika i Zapadna Europa ili ostalo). U Tablici 10 sažeto su prikazane početne demografske značajke i značajke bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tablica 10. Početne značajke bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om u ispitivanju AMPLIFY

Značajka	**AV N=291**	**AVO N=286**	**FCR/BR N=290**
Dob, godine; medijan (raspon)	61 (31 – 84)	61 (29 – 81)	61 (26 – 86)
Muškarci, %	61,2	69,2	63,1
Bijelci, %	91,1	86,7	86,9
Funkcionalni ECOG status 0 – 1; %	90,0	95,1	90,3
Medijan vremena od dijagnoze do randomizacije (mjeseci)	28,5	26,1	29,6
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Citogenetska kategorija/FISH; %			
Delecija 11q	17,5	19,6	15,9
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	15,5	16,1	14,5
Nemutiran gen *IGHV*; %	57,4	59,1	59,3
Stadij bolesti prema Rai klasifikaciji; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva uz AV u odnosu na kemoimunoterapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR) na temelju IWCLL kriterija iz 2018. godine. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva uz AVO u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR) te OS uz AV u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR) i uz AVO u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR).

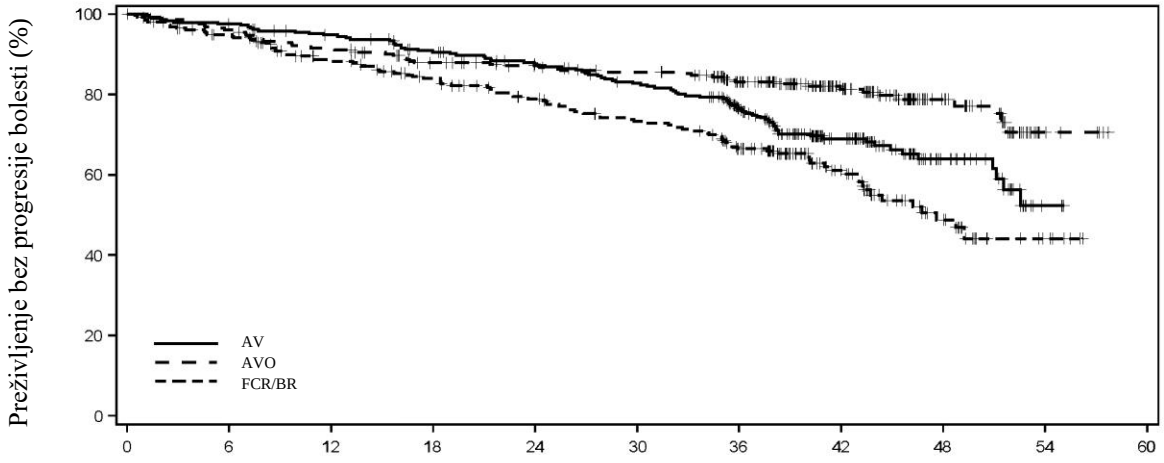
Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 11. Kaplan-Meierova krivulja za PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva prikazana je na Slici 2.

Tablica 11. Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om u ispitivanju AMPLIFY

	AV N=291	**AVO N=286**	**FCR/BR[a] N=290**
Preživljenje bez progresije bolesti [*]			
Broj događaja (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
Progresija bolesti, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Smrtni slučajevi (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Medijan (95% CI), mjeseci	NI (51,1; NI)	NI (NI; NI)	47,6 (43,3; NI)
HR[†] (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
P-vrijednost	0,0038	< 0,0001	-
Ukupno preživljenje[b]			
Smrtni slučajevi (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR[†] (95% CI)	0,42 (0,25; 0,70)[c]	0,75 (0,48; 1,16)	-

NI = ne može se izračunati; CI = interval pouzdanosti.
[*]Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.
[†]Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[a]Prema izboru ispitivača FCR je bio planiran za 143 bolesnika, a BR za njih 147.
[b]Podaci za OS nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja od interim analize PFS-a.
[c]P-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe za multiplicitet.

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju AMPLIFY (ITT populacija)



Bolesnici pod rizikom

AV	291	282	269	251	237	219	177	102	35	3	0
AVO	286	272	258	237	225	219	191	116	51	7	0
FCR/BR	290	236	208	189	170	154	127	66	28	6	0

Bolesnici s KLL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence kod relapsnog ili refraktornog KLL-a ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ASCEND) provedenom kod 310 bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju koja nije uključivala inhibitore proteina

B-staničnog limfoma 2 (engl. *B-cell lymphoma 2*, BCL-2) ili inhibitore B-staničnog receptora. Bolesnici su primali Calquence u monoterapiji ili idelalisib plus rituksimab odnosno bendamustin plus rituksimab prema izboru ispitivača. Bolesnici uključeni u ispitivanje smjeli su primati antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- Calquence u dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
- Terapija prema izboru ispitivača:
    - Idelalisib u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s rituksimabom, koji je primijenjen u dozi od 375 mg/m^2 i.v. 1. dana prvog ciklusa, nakon čega su slijedile 4 doze od 500 mg/m^2 i.v. svaka 2 tjedna i još 3 doze primijenjene svaka 4 tjedna (ukupno 8 infuzija)
    - Bendamustin u dozi od 70 mg/m^2 (1. i 2. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) u kombinaciji s rituksimabom (375 mg/m^2/500 mg/m^2) 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom najviše 6 ciklusa

Bolesnici su bili stratificirani prema statusu delecije 17p (prisutna naspram odsutna), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2) i broju prethodnih terapija (1 – 3 naspram ≥ 4). Nakon potvrđene progresije bolesti 35 bolesnika koji su bili randomizirani za primanje idelalisiba plus rituksimaba ili bendamustina plus rituksimaba prema izboru ispitivača prešlo je na Calquence. U Tablici 12 sažeto su prikazane početne demografske značajke i značajke bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tablica 12. Početne značajke bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND

Značajka	**Calquence u monoterapiji N=155**	**Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru ispitivača N=155**
Dob, godine; medijan (raspon)	68 (32 – 89)	67 (34 – 90)
Muškarci, %	69,7	64,5
Bijelci, %	93,5	91,0
Funkcionalni ECOG status, %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medijan vremena od dijagnoze (mjeseci)	85,3	79,0
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm, %	49,0	48,4
Medijan broja prethodnih terapija za KLL (raspon)	1 (1 – 8)	2 (1 – 10)
Broj prethodnih terapija za KLL, % 1 2 3 ≥ 4	 52,9 25,8 11,0 10,3	 43,2 29,7 15,5 11,6
Citogenetska kategorija/FISH, %		
Delecija 17p	18,1	13,5
Delecija 11q	25,2	28,4
Mutacija gena *TP53*	25,2	21,9
Nemutiran gen *IGHV*	76,1	80,6
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	32,3	29,7
Stadij bolesti prema Rai klasifikaciji, %		
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

Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju IWCLL kriterija iz 2008. godine uzimajući u obzir obrazloženje za limfocitozu povezanu s liječenjem (Cheson, 2012.). Nakon medijana praćenja od 16,1 mjeseca, PFS u skupini liječenoj lijekom Calquence ukazao je na statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 69%. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 13. Na Slici 3 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja PFS-a.

Tablica 13. Rezultati za djelotvornost prema ocjenama neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND

	Calquence u monoterapiji N=155	**Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru ispitivača N=155**
Preživljenje bez progresije bolesti*		
Broj događaja (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
Progresija bolesti, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Smrtni slučajevi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	16,5 (14,0; 17,1)
HR† (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-vrijednost	< 0,0001	
15-mjesečna procjena, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Ukupno preživljenje[a]		
Smrtni slučajevi (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Omjer hazarda (95% CI)†	0,84 (0,42; 1,66)	-
Stopa najboljeg ukupnog odgovora* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-vrijednost	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Trajanje odgovora		
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	13,6 (11,9; ND)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto; CR = potpun odgovor; CRi = potpun odgovor uz nepotpun oporavak broja krvnih stanica; nPR = djelomičan odgovor u limfnim čvorovima; PR = djelomičan odgovor; PB = progresija bolesti

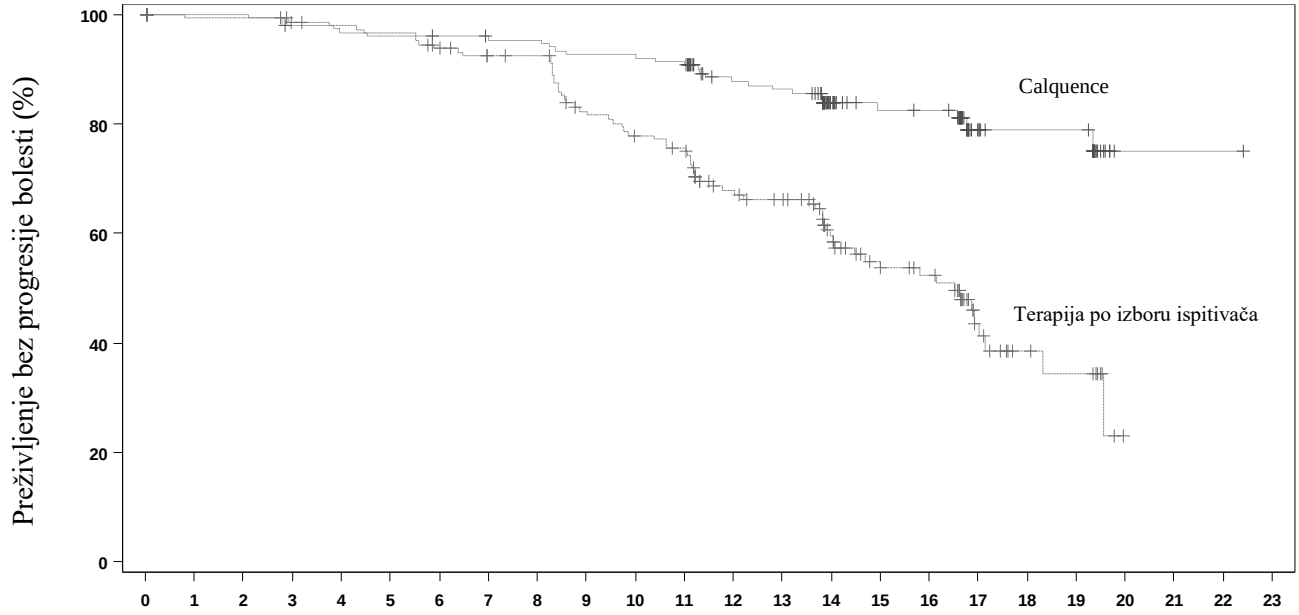
*Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva

[a]Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina. P < 0,6089 za OS.

**CRi i nPR imaju vrijednost 0.

†Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND (populacija predviđena za liječenje)



Broj bolesnika pod rizikom																								
Mjesec	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
Terapija po izboru ispitivača	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultati za PFS uz Calquence bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama. U visokorizičnoj populaciji s KLL-om (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena *TP53* ili nemutiran *IGHV*) HR za PFS iznosio je 0,27 (95% CI [0,17; 0,44]).

Tablica 14. Analiza PFS-a u podskupinama prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (ispitivanje ASCEND)

	Calquence u monoterapiji		
	N	**Omjer hazarda**	**95% CI**
Svi ispitanici	155	0,30	(0,19; 0,48)
Delecija 17p			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68)
Ne	127	0,33	(0,21; 0,54)
Mutacija gena *TP53*			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56)
Ne	113	0,33	(0,20; 0,57)
Delecija 17p ili mutacija gena *TP53*			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48)
Ne	108	0,36	(0,21; 0,61)
Mutacija gena *IGHV*			
Mutiran	33	0,32	(0,11; 0,94)
Nemutiran	118	0,32	(0,19; 0,52)
Delecija 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70)
Ne	116	0,31	(0,19; 0,53)
Složen kariotip			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63)
Ne	97	0,23	(0,12; 0,44)

U trenutku provedbe završne analize nakon medijana praćenja od 46,5 mjeseci za Calquence i 45,3 mjeseca za IR/BR, kod bolesnika liječenih lijekom Calquence opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti prema ocjeni ispitivača ili smrti za 72%. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača nije dosegnut u skupini liječenoj lijekom Calquence, dok je u onoj koja je primala IR/BR iznosio 16,8 mjeseci. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača prikazani su u Tablici 15. Na Slici 4 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača.

Tablica 15. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača u trenutku provedbe završne analize kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND

	Calquence u monoterapiji N=155	**Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru ispitivača N=155**
Preživljenje bez progresije bolesti*		
Broj događaja (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
Progresija bolesti, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Smrtni slučajevi (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	16,8 (14,1; 22,5)
HR† (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Ukupno preživljenje[a]		
Smrtni slučajevi (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Omjer hazarda (95% CI)†	0,69 (0,46; 1,04)	-

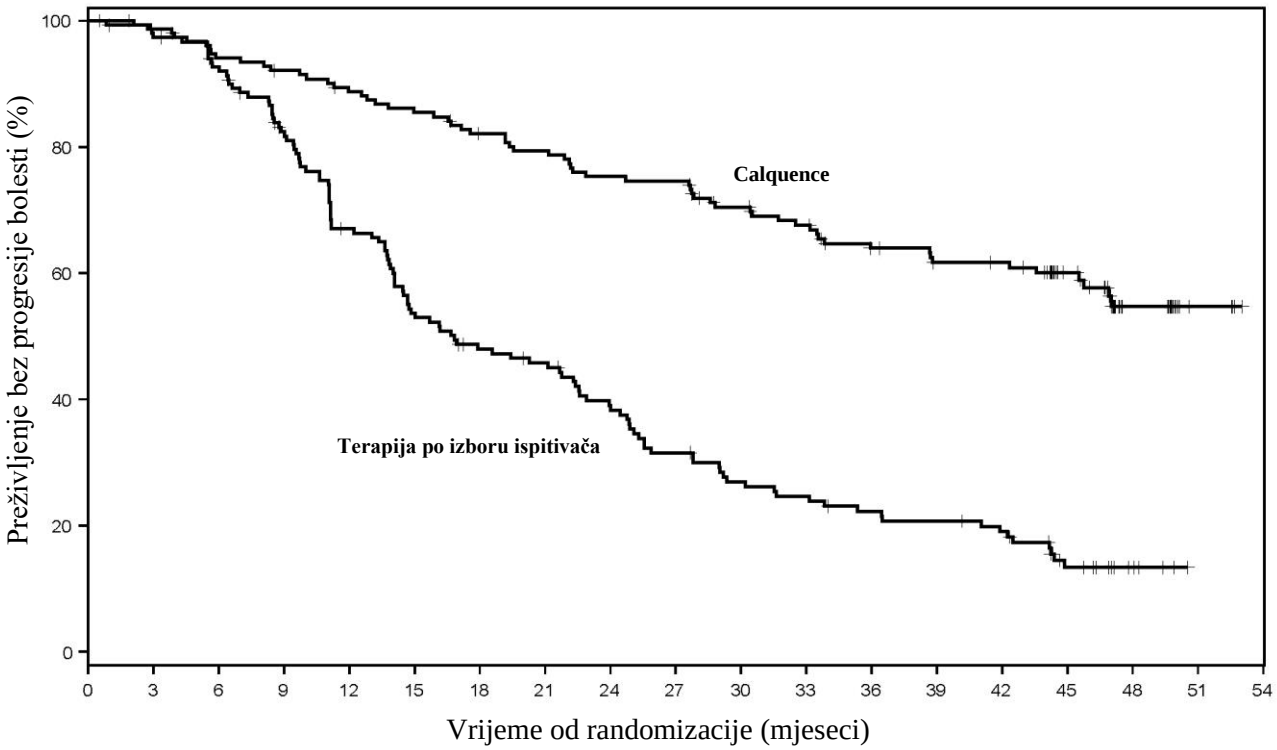
CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto

*Prema ocjeni ispitivača.

[a]Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina. P=0,0783 za OS.

†Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača u trenutku provedbe završne analize kod bolesnika s KLL-om (ispitivanje ASCEND)



Mjesec	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
Terapija po izboru ispitivača	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Rezultati za PFS prema ocjeni ispitivača opaženi uz Calquence u trenutku provedbe završne analize bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama, i odgovarali su rezultatima primarne analize.

Bolesnici s prethodno neliječenim MCL-om

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence kod bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om ocjenjivale su se u ispitivanju ECHO, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3. Ispitivanje ECHO uključivalo je 598 bolesnika u dobi od 65 ili više godina s potvrđenim prethodno neliječenim MCL-om.
Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od sljedeće dvije skupine:

- Calquence plus bendamustin i rituksimab (Calquence + BR) - Calquence u dozi od 100 mg primjenjivao se kontinuirano dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa. Bendamustin u dozi od 90 mg/m^2 primjenjivao se intravenski tijekom 30 minuta 1. i 2. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa; a rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 primjenjivao se intravenski 1. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa. Calquence + BR primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 terapijskih ciklusa (uvodno liječenje).
- Placebo plus bendamustin i rituksimab (placebo + BR) – Placebo se primjenjivao kontinuirano dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa. Bendamustin u dozi od 90 mg/m^2 primjenjivao se intravenski tijekom 30 minuta 1. i 2. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa; a rituksimab u dozi od

375 mg/m^2 primjenjivao se intravenski 1. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa. Placebo + BR primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 terapijskih ciklusa (uvodno liječenje).

Calquence ili placebo primjenjivali su se kontinuirano do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Nakon uvodnog liječenja bolesnici koji su ostvarili odgovor (PR ili CR) primali su terapiju održavanja rituksimabom u dozi od 375 mg/m^2 1. dana svakog drugog ciklusa do maksimalno 12 dodatnih doza primijenjenih do 30. ciklusa liječenja. Bolesnici randomizirani za primanje placeba + BR-a kojima je potvrđena progresija bolesti mogli su prijeći na monoterapiju lijekom Calquence u dozi od 100 mg dvaput na dan do druge progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Randomizacija bolesnika bila je stratificirana prema geografskoj regiji (Sjeverna Amerika naspram Zapadne Europe naspram ostalih) i rezultatu pojednostavljenog Međunarodnog prognostičkog indeksa za MCL (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) (0 – 3 naspram 4 – 5 naspram 6 – 11).

Medijan dobi iznosio je 71 godinu (65 – 86), 70,7% bolesnika bilo je muškog spola, 78,3% bili su bijelci, 93,1% imalo je funkcionalni ECOG status 0 – 1. Pojednostavljeni MIPI rezultat bio je nizak (0 – 3) u 33,1% bolesnika, umjeren (4 – 5) u 42,8%, a visok (6 – 11) u njih 24,1%. Ukupno je 37,7% bolesnika imalo tumorsku masu ≥ 5 cm, a 86% imalo je bolest stadija IV prema Ann Arbor klasifikaciji. Agresivne varijante MCL-a, primjerice blastoidni i pleomorfni oblik, opažene su u 7,7% odnosno 5,5% bolesnika. Ukupno je 47,8% bolesnika imalo Ki-67 rezultat ≥ 30%. Početne su značajke bile slične u objema skupinama.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u ispitanika s prethodno neliječenim MCL-om prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju Lugano kriterija za procjenu odgovora kod ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) iz 2014. godine. Nadalje, neovisno ocjenjivačko povjerenstvo ocjenjivalo je i stopu ukupnog odgovora (ORR).

Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo ocjenjivalo je PFS nakon medijana praćenja od 49,8 mjeseci.

Nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja od primarne analize PFS-a i uz medijan praćenja od 63,0 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut ni u jednoj skupini. Zabilježeno je ukupno 218 smrtnih slučajeva: 105 (35,1%) u skupini koja je primala Calquence + BR odnosno 113 (37,8%) u skupini koja je primala placebo + BR. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 16. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a prikazane su na Slici 5.

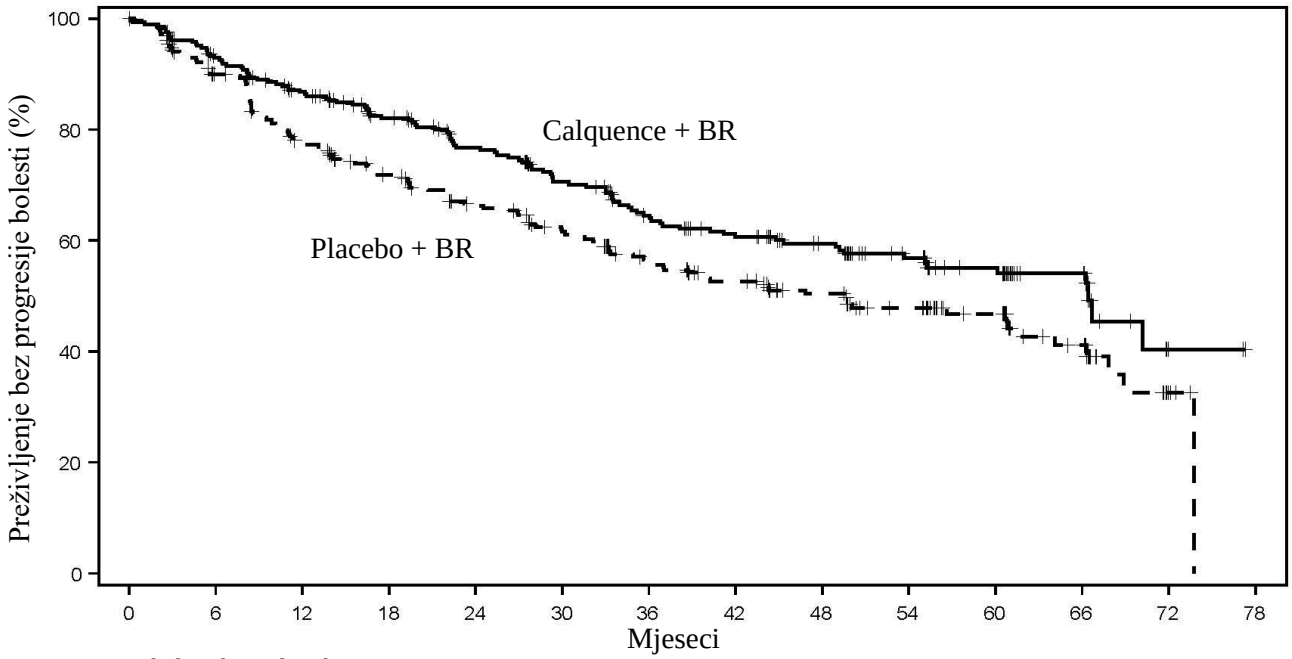
Tablica 16. Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om u ispitivanju ECHO

	Calquence + BR N=299	**Placebo + BR N=299**
PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva		
Medijan (95% CI)	66,4 (55,1; NO)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95% CI) (stratificiran)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p-vrijednost‡	0,0160	
ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva		
CR + PR, n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	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-vrijednost	0,2196	-

CR = potpun odgovor; HR = omjer hazarda; NO = ne može se ocijeniti; PR = djelomičan odgovor.

*Stratificirano prema stratifikacijskim faktorima za randomizaciju: geografskoj regiji (Sjeverna Amerika, Zapadna Europa, ostalo) i pojednostavljenom MIPI rezultatu (nizak rizik [0 do 3], umjeren rizik [4 do 5], visok rizik [6 do 11]) na temelju podataka prikupljenih putem interaktivnog sustava glasovnog/mrežnog odziva (IXRS). Procijenjeno na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda za omjer hazarda (95% CI).
‡Procijenjeno na temelju stratificiranog log-rang testa za p-vrijednost.

Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om (ECHO)



Broj bolesnika pod rizikom

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

Bolesnici s MCL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence kod MCL-a ocjenjivale su se u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 u jednoj skupini ispitanika (ACE-LY-004) provedenom kod 124 prethodno liječena bolesnika. Svi su bolesnici primali Calquence u peroralnoj dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su prethodno primali inhibitor BTK ili inhibitor BCL-2. Primarna mjera ishoda bila je stopa ukupnog odgovora (ORR) prema ocjeni ispitivača na temelju Lugano kriterija za procjenu odgovora kod ne-Hodgkinovog limfoma (NHL). Dodatna mjera ishoda bilo je trajanje odgovora. Rezultati za djelotvornost u trenutku provedbe završne analize (nakon 54 mjeseca) prikazani su u Tablici 17.

U trenutku provedbe završne analize medijan dobi iznosio je 68 (raspon: 42 do 90) godina, 79,8% bolesnika bilo je muškog spola, a 74,2% bili su bijelci. Na početku ispitivanja 92,8% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Medijan vremena od postavljanja dijagnoze iznosio je 46,3 mjeseca, a medijan broja prethodnih terapija bio je 2 (raspon: 1 do 5), uključujući 17,7% bolesnika prethodno podvrgnutih transplantaciji matičnih stanica. Najčešći prethodni terapijski režimi bili su oni utemeljeni na protokolu CHOP (51,6%) i ARA-C (33,9%). Na početku ispitivanja 37,1% bolesnika imalo je najmanje jedan tumor najvećeg promjera ≥ 5 cm, a 72,6% imalo je bolest koja se proširila izvan limfnih čvorova, uključujući 50,8% njih sa zahvaćenošću koštane srži. Rezultat pojednostavljenog Međunarodnog prognostičkog indeksa za MCL (MIPI) (koji uključuje dob, ECOG status te početne vrijednosti laktat

dehidrogenaze i bijelih krvnih stanica) ukazivao je na srednji rizik kod 43,5% bolesnika, a visok rizik kod njih 16,9%.

Tablica 17. ORR i trajanje odgovora u završnoj analizi nakon 54 mjeseca kod bolesnika s MCL-om iz ispitivanja ACE-LY-004

	Ocjena ispitivača nakon 54 mjeseca **N=124** **n (%) (95% CI[*])**
Stopa ukupnog odgovora (ORR)	
Stopa ukupnog odgovora	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Potpun odgovor	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Djelomičan odgovor	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Ne može se ocijeniti[†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Trajanje odgovora	
Medijan (mjeseci)	28,6 (17,5; 39,1)

CI = interval pouzdanosti
[*]95%-tni egzaktni binomni interval pouzdanosti.
[†]Uključuje ispitanike bez ijedne adekvatne ocjene bolesti nakon početka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Calquence u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje novotvorina zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika akalabrutiniba i njegova aktivnog metabolita (ACP-5862) ispitivale su se kod zdravih ispitanika i bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica. Akalabrutinib pokazuje proporcionalnost dozi, a i akalabrutinib i ACP-5862 imaju gotovo linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 75 do 250 mg. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje ukazuje na to da je farmakokinetika akalabrutiniba i ACP-5862 slična među bolesnicima s različitim zloćudnim bolestima B-stanica. Kod primjene preporučene doze od 100 mg dvaput na dan kod bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica (uključujući KLL) geometrijska srednja vrijednost 24-satne površine ispod krivulje plazmatske koncentracije lijeka kroz vrijeme (AUC_{24h}) i maksimalna plazmatska koncentracija (C_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1679 ng•h/ml odnosno 438 ng/ml za akalabrutinib te 4166 ng•h/ml odnosno 446 ng/ml za ACP-5862.

Apsorpcija

Vrijeme do postizanja vršnih plazmatskih koncentracija (T_{max}) iznosilo je 0,5 – 1,5 sati za akalabrutinib te 1,0 sati za ACP-5862. Apsolutna bioraspoloživost lijeka Calquence iznosila je 25%.

Učinak hrane na akalabrutinib

Kod zdravih ispitanika primjena jedne doze od 75 mg akalabrutiniba uz visokokaloričan obrok s velikim udjelom masti (približno 918 kalorija, 59 grama ugljikohidrata, 59 grama masti i 39 grama proteina) nije utjecala na srednju vrijednost AUC-a u usporedbi s primjenom natašte. Pripadajuća vrijednost C_{max} bila je snižena za 69%, a T_{max} produljen za 1 – 2 sata.

Distribucija

Reverzibilno vezanje za proteine u ljudskoj plazmi iznosilo je 99,4% za akalabrutinib te 98,8% za ACP-5862. Srednja vrijednost omjera koncentracija u krvi i plazmi *in vitro* iznosila je 0,8 za akalabrutinib te 0,7 za ACP-5862. Srednja vrijednost volumena distribucije akalabrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosila je približno 34 l.

Biotransformacija/metabolizam

Akalabrutinib se *in vitro* metabolizira prvenstveno posredstvom enzima CYP3A, a u manjoj mjeri konjugacijom s glutationom i hidrolizom amida. Utvrđeno je da je glavni metabolit lijeka u plazmi ACP-5862, koji se dalje metabolizira prvenstveno oksidacijom u kojoj posreduje CYP3A, pri čemu je geometrijska srednja vrijednost izloženosti (AUC) približno 2 – 3 puta veća od izloženosti akalabrutinibu. ACP-5862 je približno 50% slabiji od akalabrutiniba s obzirom na inhibiciju BTK-a.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da akalabrutinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ni UGT2B7 pri klinički značajnim koncentracijama i da nije vjerojatno da će utjecati na klirens supstrata tih CYP enzima.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da ACP-5862 ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ni UGT2B7 pri klinički značajnim koncentracijama i da nije vjerojatno da će utjecati na klirens supstrata tih CYP enzima.

Interakcije s prijenosnim proteinima

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da su akalabrutinib i ACP-5862 supstrati P-gp-a i BCRP-a. Međutim, nije vjerojatno da će istodobna primjena s inhibitorima BCRP-a dovesti do klinički važnih interakcija između lijekova. Istodobna primjena s inhibitorom prijenosnika OATP1B1/1B3 (jedna doza od 600 mg rifampina) povećala je C_{max} akalabrutiniba za 1,2 puta, a njegov AUC za 1,4 puta (N=24, zdravi ispitanici), što nije klinički značajno.

Ni akalabrutinib ni ACP-5862 ne inhibiraju P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i MATE2-K pri klinički značajnim koncentracijama. Pri klinički značajnim koncentracijama akalabrutinib može inhibirati BCRP u crijevima, dok ACP-5862 može inhibirati MATE1 (vidjeti dio 4.5). Akalabrutinib ne inhibira MATE1, a ACP-5862 ne inhibira BCRP pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg akalabrutiniba, terminalno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) akalabrutiniba iznosilo je 1 – 2 sata, dok je $t_{1/2}$ njegova aktivnog metabolita ACP-5862 iznosio približno 7 sati.

Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene (CL/F) kod bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica iznosila je 134 l/h za akalabrutinib i 22 l/h za ACP-5862.

Nakon primjene jedne doze od 100 mg radioaktivno označenog [^{14}C] akalabrutiniba kod zdravih ispitanika, 84% doze pronađeno je u fecesu, a 12% u mokraći, dok se manje od 2% doze izlučilo u obliku neizmijenjenog akalabrutiniba.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob (> 18 godina), spol, rasa (bijelci, crnci) i tjelesna težina nisu imale klinički značajnih učinaka na farmakokinetiku akalabrutiniba i njegova aktivnog metabolita (ACP-5862).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike lijeka Calquence kod bolesnika mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Akalabrutinib se minimalno eliminira putem bubrega. Nije provedeno farmakokinetičko ispitivanje kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije opažena klinički značajna razlika u farmakokinetici kod 408 ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m^2 na temelju MDRD jednadžbe) i 109 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m^2) u odnosu na 192 ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m^2). Farmakokinetika akalabrutiniba nije opisana kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 29 ml/min/1,73 m^2) ni onih s oštećenjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu. Bolesnici kojima su razine kreatinina bile > 2,5 x GGN prema kriterijima zdravstvene ustanove nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Akalabrutinib se metabolizira u jetri. U posebnim ispitivanjima primjene kod oštećenja jetrene funkcije izloženost akalabrutinibu (AUC) bila je 1,9 puta veća kod ispitanika s blagim (N=6) (Child-Pugh A), 1,5 puta veća kod bolesnika s umjerenim (N=6) (Child-Pugh B) te 5,3 puta veća kod bolesnika s teškim (N=8) (Child-Pugh C) oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom (N=6). Međutim, kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije lijek nije značajno utjecao na biljege relevantne za sposobnost eliminacije lijekova, pa je učinak umjerenog oštećenja jetrene funkcije u tom ispitivanju vjerojatno bio podcijenjen. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije opažena klinički značajna razlika između ispitanika s blagim (N=79) ili umjerenim (N=6) oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin 1,5 – 3 x GGN uz bilo koju vrijednost AST-a) i ispitanika s normalnom (N=613) jetrenom funkcijom (ukupan bilirubin i AST unutar normalnog raspona) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti akalabrutiniba.

Genotoksičnost/mutagenost/fototoksičnost

Akalabrutinib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije, testu kromosomskih aberacija *in vitro* ni mikronukleusnom testu na koštanoj srži miševa *in vivo*.

Na temelju *in vitro* testa fototoksičnosti na staničnoj liniji 3T3, smatra se da akalabrutinib ima nizak rizik za fototoksičnost kod ljudi.

Toksičnost ponovljenih doza

Kod štakora su pri svim razinama doza opaženi mikroskopski učinci u gušterači (krvarenje/pigmentacija/ upala/fibroza Langerhansovih otočića) minimalne do blage težine. U ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci opaženi su učinci minimalne do blage težine u bubrezima (tubularna bazofilija, tubularna regeneracija i upala) kod primjene doze kojom se postiže razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), a koja je kod štakora iznosila 30 mg/kg na dan. Srednja vrijednost izloženosti (AUC) kod primjene doza kojima se postiže NOAEL kod mužjaka i ženki štakora bila je 0,6 odnosno 1 put veća od kliničke izloženosti koja se postiže primjenom preporučene doze od 100 mg dvaput na dan. Doza kojom se postiže najniža razina izloženosti pri kojoj su opaženi štetni učinci (engl. *Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) u vidu reverzibilnih bubrežnih (umjerena tubularna degeneracija) i jetrenih (nekroza pojedinačnih hepatocita) učinaka u ispitivanjima kronične primjene kod štakora iznosila je 100 mg/kg na dan i njome je postignuta izloženost 4,2 puta veća od kliničke izloženosti koja se postiže primjenom preporučene doze od 100 mg dvaput na dan. U ispitivanjima kod pasa u trajanju od 9 mjeseci NOAEL je iznosio 10 mg/kg na dan, što odgovara izloženosti 3 puta većoj od kliničkog AUC-a pri preporučenoj kliničkoj dozi. Kod pasa su pri dozi od 30 mg/kg na dan (izloženost 9 puta veća od kliničkog AUC-a) opaženi minimalna tubularna degeneracija u bubrezima, blaga smanjenja težine slezene te prolazna minimalna do blaga povećanja mase eritrocita i porast vrijednosti ALT-a i ALP-a. Toksični učinci na srce kod štakora (krvarenje, upala, nekroza miokarda) i pasa (perivaskularna/vaskularna upala) opaženi su samo kod životinja koje su uginule tijekom ispitivanja pri dozama većima od maksimalne podnošljive doze. Izloženost kod štakora i pasa sa učincima na srce bila je najmanje 6,8 odnosno 25 puta veća od kliničkog AUC-a. Reverzibilnost učinaka na srce nije se mogla ocijeniti jer su oni opaženi samo kod primjene doza većih od maksimalne podnošljive doze.

Reproduktivna toksičnost

Nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri razinama izloženosti 10 odnosno 9 puta većima od kliničkog AUC-a pri preporučenoj dozi.

Kod skotnih ženki štakora nisu opaženi učinci na embriofetalni razvoj i preživljenje pri razinama izloženosti (AUC) približno 9 puta većima od onih koje se postižu kod bolesnika primjenom preporučene doze od 100 mg dvaput na dan. U dvama ispitivanjima učinaka na reprodukciju štakora opažena je distocija (dugotrajan/otežan okot) pri izloženosti > 2,3 puta većoj od kliničke izloženosti koja se postiže primjenom doze od 100 mg dvaput na dan. Utvrđena je prisutnost akalabrutiniba i njegova aktivnog metabolita u plazmi ploda štakora. Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit bili su prisutni u mlijeku ženki štakora u laktaciji.

U ispitivanju embriofetalnih učinaka na skotnim ženkama kunića opažene su smanjena tjelesna težina ploda i odgođeno okoštavanje pri razinama izloženosti toksičnima za majku koje su bile 2,4 puta veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
kukuruzni škrob, djelomično prethodno geliran
magnezijev stearat (E470b)
natrijev škroboglikolat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
indigo karmin (E132)

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid crni (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski (Al/Al) blisteri sa simbolima sunca/mjeseca koji sadrže 6 ili 8 tvrdih kapsula. Kutije s 56 ili 60 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. studenoga 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Calquence 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg akalabrutiniba (u obliku akalabrutinibmaleata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Narančasta, ovalna, bikonveksna tableta veličine 7,5 x 13 mm, s utisnutom oznakom „ACA 100 mg“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Calquence je u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom indiciran za liječenje prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

Calquence je u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenom kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

Calquence je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL) koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

Calquence je u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom (BR) indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma,* MCL) koji nisu pogodni za autolognu transplantaciju matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplant,* ASCT).

Calquence je u monoterapiji indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (MCL) koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom Brutonove tirozinske kinaze (BTK).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

Preporučena je doza lijeka Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima 100 mg akalabrutiniba dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg).

Interval između primjene dviju doza lijeka Calquence iznosi približno 12 sati.

Za kombinirane terapijske protokole vidjeti pripadajuće informacije o lijeku za doziranje pojedinog lijeka (za detaljnije informacije o kombiniranim terapijskim protokolima vidjeti dio 5.1).

Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom

Liječenje lijekom Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega

Liječenje lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega treba nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili dovršetka 14 ciklusa liječenja (jedan ciklus traje 28 dana).

Calquence treba primjenjivati od 1. dana 1. ciklusa tijekom ukupno 14 ciklusa. Venetoklaks treba primjenjivati od 1. dana 3. ciklusa tijekom ukupno 12 ciklusa, počevši s dozom od 20 mg, koja se zatim tjedno povećava na 50 mg, 100 mg, 200 mg i u konačnici 400 mg.

Ako se Calquence primjenjuje u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom, obinutuzumab treba primijeniti u dozi od 100 mg 1. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 900 mg, koja se može primijeniti 1. ili 2. dana. Nakon toga obinutuzumab treba primijeniti u dozi od 1000 mg 8. i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana svakog ciklusa od 3. do 7. ciklusa. Obinutuzumab se primjenjuje sveukupno 6 ciklusa.

Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom

Calquence treba primjenjivati od 1. dana 1. ciklusa (jedan ciklus iznosi 28 dana) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Bendamustin treba primijeniti u dozi od 90 mg/m^2 1. i 2. dana svakog ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Rituksimab treba primijeniti u dozi od 375 mg/m^2 1. dana svakog ciklusa tijekom ukupno 6 ciklusa. Bolesnici koji nakon prvih 6 ciklusa ostvare odgovor na liječenje (djelomičan odgovor [engl. *partial response,* PR] ili potpun odgovor [engl. *complete response,* CR]) mogu primati terapiju održavanja rituksimabom u dozi od 375 mg/m^2 primijenjenoj 1. dana svakog drugog ciklusa do maksimalno 12 dodatnih doza, počevši od 8. pa do 30. ciklusa.

Prilagodbe doze

Nuspojave

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Calquence u slučaju nuspojava ≥ 3. stupnja kod bolesnika liječenih lijekom Calquence u monoterapiji odnosno u kombinaciji s obinutuzumabom navedene su u Tablici 1.

Preporuke za prilagodbu doze lijeka Calquence u slučaju nuspojava ≥ 3. stupnja kod bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom navedene su u Tablici 2.

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava*

Nuspojava	**Nastup nuspojave**	**Prilagodba doze** (početna doza = 100 mg približno svakih 12 sati)
Trombocitopenija 3. stupnja praćena krvarenjem, trombocitopenija 4. stupnja ili neutropenija 4. stupnja koja traje dulje od 7 dana Nehematološke toksičnosti 3. ili višeg stupnja	Prvi i drugi	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do 1. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u dozi od 100 mg približno svakih 12 sati.
	Treći	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do 1. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan.
	Četvrti	Trajno obustaviti liječenje lijekom Calquence

*Stupanj nuspojava utvrđen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Tablica 2. Preporučene prilagodbe doze u slučaju nuspojava ≥ 3. stupnja[*] kod bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom

Nuspojava	**Prilagodba doze bendamustina[†]**	**Prilagodba doze lijeka Calquence**
Neutropenija	U slučaju neutropenije 3. ili 4. stupnja:[‡] Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	U slučaju neutropenije 4. stupnja koja traje dulje od 7 dana liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi i treći nastup nuspojave).[¶] U slučaju četvrtog nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.
Trombocitopenija	U slučaju trombocitopenije 3. ili 4. stupnja: Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	U slučaju trombocitopenije 3. stupnja praćene značajnim krvarenjem ili trombocitopenije 4. stupnja liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi i treći nastup nuspojave).[¶] Kod trombocitopenije praćene značajnim krvarenjem liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti u slučaju trećeg nastupa nuspojave. U slučaju četvrtog nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.
Druge hematološke toksičnosti 4. stupnja[§] ili toksičnosti 3. stupnja koje se ne mogu zbrinuti	Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do ≤ 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi i treći nastup nuspojave).[¶] U slučaju četvrtog nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.

Nuspojava	Prilagodba doze bendamustina†	Prilagodba doze lijeka Calquence
Nehematološke toksičnosti 3. ili višeg stupnja	Privremeno prekinuti liječenje bendamustinom. Nakon što se toksičnost ublaži do 1. stupnja ili početne razine, liječenje bendamustinom može se nastaviti u dozi od 70 mg/m^2. Ako je potrebno dodatno smanjenje doze, liječenje bendamustinom treba trajno obustaviti.	Privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence. Nakon što se toksičnost ublaži do 2. stupnja ili početne razine, liječenje lijekom Calquence može se nastaviti u početnoj dozi (prvi nastup nuspojave) ili uz smanjenu učestalost primjene, tj. 100 mg jedanput na dan (drugi nastup nuspojave).¶ U slučaju trećeg nastupa nuspojave liječenje lijekom Calquence treba trajno obustaviti.

*Stupanj nuspojava utvrđen na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).
†Za sve toksičnosti koje nisu navedene u ovoj tablici pročitati lokalno odobrene informacije o lijeku za bendamustin.
‡Prije prilagodbe doze bendamustina razmotriti primjenu mijeloidnih faktora rasta.
§Limfopenija 4. stupnja očekivani je ishod liječenja bendamustinom i rituksimabom. Prilagodba doze zbog limfopenije očekuje se samo ako se ona smatra klinički značajnom prema ocjeni ispitivača, primjerice ako je praćena rekurentnim infekcijama.
¶Doza se može ponovno povećati prema odluci liječnika ako bolesnik podnosi smanjenu dozu tijekom ≥ 4 tjedna.

Za dodatne informacije o zbrinjavanju toksičnosti pročitati informacije o lijeku za svaki lijek primijenjen u kombinaciji s lijekom Calquence.

Interakcije

Preporuke za primjenu lijeka Calquence zajedno s inhibitorima ili induktorima CYP3A navedene su u Tablici 3 (vidjeti dio 4.5).

Tablica 3. Primjena u kombinaciji s inhibitorima ili induktorima CYP3A

	Istodobno primijenjen lijek	Preporuke za primjenu lijeka Calquence
Inhibitori CYP3A	Snažan inhibitor CYP3A	Izbjegavati istodobnu primjenu. Ako će se navedeni inhibitori koristiti kratkoročno (primjerice lijekovi za liječenje infekcije do 7 dana), primjenu lijeka Calquence treba privremeno prekinuti.
	Umjeren inhibitor CYP3A	Nije potrebno prilagođavati dozu. Bolesnike koji uzimaju umjerene inhibitore CYP3A treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava.
	Slab inhibitor CYP3A	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Induktori CYP3A	Snažan induktor CYP3A	Izbjegavati istodobnu primjenu.

Akalabrutinib tablete mogu se primjenjivati istodobno s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline (inhibitorima protonske pumpe, antagonistima H2-receptora, antacidima), za razliku od akalabrutinib kapsula, koje pokazuju smanjenu apsorpciju kad se uzimaju s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline (vidjeti dio 4.5).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Calquence i shvati to više od 3 sata nakon što ju je trebao uzeti, treba ga uputiti da sljedeću dozu uzme u uobičajeno vrijeme. Bolesnik ne smije uzeti dvostruku dozu lijeka Calquence kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (u dobi od ≥ 65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U sklopu kliničkih ispitivanja lijeka Calquence bili su liječeni bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina > 30 ml/min). Potrebno je održavati odgovarajuću hidraciju i periodički pratiti razine kreatinina u serumu. Calquence se kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) smije primjenjivati samo ako korist nadmašuje rizik liječenja i te bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti. Nema podataka o primjeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ni bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, Child-Pugh stadij B ili razina ukupnog bilirubina 1,5 – 3 puta iznad gornje granice normale [GGN] uz bilo koju vrijednost AST-a). Međutim, bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti. Primjena lijeka Calquence ne preporučuje se kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C ili razina ukupnog bilirubina > 3 x GGN uz bilo koju vrijednost AST-a) (vidjeti dio 5.2).

Teška srčana bolest

Bolesnici s teškom kardiovaskularnom bolešću nisu mogli sudjelovati u kliničkim ispitivanjima lijeka Calquence.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence u djece i adolescenata u dobi od 0 od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Calquence je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se moraju progutati cijele s vodom u približno isto vrijeme svaki dan, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.5). Tablete se ne smiju žvakati, drobiti, rastapati ni lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvarenje

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježeni su događaji značajnog krvarenja, uključujući krvarenje u središnjem živčanom sustavu i gastrointestinalno krvarenje, od kojih su neki imali smrtni ishod. Ti su događaji zabilježeni i kod bolesnika s trombocitopenijom i kod onih bez trombocitopenije. Sveukupno su događaji krvarenja bili manje teški događaji koji su uključivali nastanak modrica i petehije (vidjeti dio 4.8).

Mehanizam u pozadini događaja krvarenja nije posve razjašnjen.

Rizik od krvarenja može biti povećan kod bolesnika koji primaju antitrombotike. Kod primjene antitrombotika treba postupati uz oprez i razmotriti dodatno praćenje zbog mogućih znakova krvarenja kad je njihova istodobna primjena medicinski neophodna. Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Calquence.

Potrebno je razmotriti omjer koristi i rizika privremenog prekida primjene lijeka Calquence tijekom najmanje 3 dana prije i poslije kirurškog zahvata.

Infekcije

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježene su ozbiljne infekcije (bakterijske, virusne ili gljivične), uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Te su se infekcije pretežno javljale bez neutropenije, dok je neutropenijska infekcija prijavljena kod 10,1% bolesnika liječenih monoterapijom odnosno 26,8% onih koji su primali kombiniranu terapiju. Zabilježene su infekcije uzrokovane reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV) i herpesa zostera, aspergiloza i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (vidjeti dio 4.8).

Reaktivacija virusa

Kod bolesnika koji su primali Calquence prijavljeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B. Prije početka liječenja lijekom Calquence treba utvrditi status infekcije virusom hepatitisa B (HBV). Ako bolesnik ima pozitivan serološki nalaz na hepatitis B, prije početka liječenja potrebno je konzultirati stručnjaka za liječenje jetrenih bolesti, a bolesnika nadzirati i liječiti u skladu s lokalnim medicinskim standardima kako bi se spriječila reaktivacija hepatitisa B.

Nakon primjene lijeka Calquence kod bolesnika koji su prethodno ili istodobno primali imunosupresijsku terapiju prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne encefalopatije (PML), uključujući i neke sa smrtnim ishodom. Liječnici trebaju uzeti u obzir PML tijekom diferencijalne dijagnoze kod bolesnika kod kojih je došlo do pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova ili simptoma. Posumnja li se na PML, treba provesti odgovarajuće dijagnostičke pretrage i privremeno prekinuti liječenje lijekom Calquence dok se PML ne isključi. U slučaju bilo kakve dvojbe treba razmotriti upućivanje bolesnika neurologu i provođenje odgovarajućih dijagnostičkih pretraga za PML, uključujući pretragu oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR), po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, testiranje cerebrospinalne tekućine na prisutnost DNA JC virusa i ponovljene neurološke ocjene.

Treba razmotriti uvođenje profilakse u skladu sa standardnim liječenjem bolesnika s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije te im po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje.

Citopenije

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima tijekom liječenja su se razvile citopenije 3. ili 4. stupnja, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku sukladno medicinskoj indikaciji (vidjeti dio 4.8).

Drugi primarni zloćudni tumori

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježeni su drugi primarni zloćudni tumori, uključujući rak kože i druge oblike raka. Rak kože prijavljen je često. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave raka kože te im savjetovati da izbjegavaju izlaganje suncu (vidjeti dio 4.8).

Fibrilacija atrija

Kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima zabilježeni su slučajevi fibrilacije/undulacije atrija. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave simptoma fibrilacije atrija i undulacije atrija (npr. palpitacija, omaglice, sinkope, boli u prsnom košu, dispneje) i po potrebi napraviti EKG (vidjeti dijelove 4.5 i 4.2). Kod bolesnika kod kojih se tijekom liječenja lijekom Calquence razvije fibrilacija atrija treba provesti detaljnu ocjenu rizika od tromboembolijske bolesti. Kod bolesnika s visokim rizikom od tromboembolijske bolesti treba razmotriti strogo kontrolirano liječenje antikoagulansima i zamjenu lijeka Calquence nekim drugim lijekom.

Sindrom tumorske lize

Kod liječenja lijekom Calquence prijavljen je sindrom tumorske lize (engl. *tumour lysis syndrome,* TLS). Bolesnike za koje se smatra da su izloženi riziku od TLS-a (npr. one s velikom tumorskom masom na početku liječenja) treba ocijeniti zbog mogućeg rizika od TLS-a i pomno pratiti u skladu s kliničkom indikacijom.

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Kod bolesnika koji su primali Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom za liječenje MCL-a prijavljeni su intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. kašalj, dispneja ili hipoksija), a IBP/pneumonitis treba zbrinuti u skladu s kliničkom indikacijom.

Drugi lijekovi

Istodobna primjena lijeka Calquence sa snažnim inhibitorima CYP3A može povećati izloženost akalabrutinibu, a time i rizik od toksičnosti. S druge pak strane, istodobna primjena induktora CYP3A4 može smanjiti izloženost akalabrutinibu, što za posljedicu ima rizik od nedostatne djelotvornosti. Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A. Ako će se ti inhibitori koristiti kratkoročno (primjerice za liječenje infekcije tijekom razdoblja do sedam dana), liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti. Ako se primjenjuje umjeren inhibitor CYP3A, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5). Istodobnu primjenu sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati zbog rizika od nedostatne djelotvornosti.

Calquence sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit prvenstveno se metaboliziraju posredstvom enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) i oba su supstrati P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Djelatne tvari koje mogu povisiti plazmatske koncentracije akalabrutiniba

Inhibitori CYP3A/P-gp-a

Kod zdravih je ispitanika (N=17) istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP3A/P-gp-a (200 mg itrakonazola jedanput na dan tijekom 5 dana) povisila C_{max} akalabrutiniba za 3,9 puta, a njegov AUC za 5,0 puta.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A/P-gp-a. Ako će se snažni inhibitori CYP3A/P-gp-a (npr. ketokonazol, konivaptan, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) primjenjivati kratkoročno, liječenje lijekom Calquence treba privremeno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

U odnosu na samostalnu primjenu akalabrutiniba, istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A (400 mg flukonazola kao jednokratna doza ili 200 mg izavukonazola kao ponovljena doza tijekom 5 dana) kod zdravih je ispitanika povisila C_{max} i AUC akalabrutiniba za 1,4 do 2 puta dok je C_{max} i AUC aktivnog metabolita ACP-5862 snižen za 0,65 do 0,88 puta. Nije potrebno prilagođavati dozu kod kombinacije s umjerenim CYP3A inhibitorima. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Djelatne tvari koje mogu sniziti plazmatske koncentracije akalabrutiniba

Induktori CYP3A

Kod zdravih je ispitanika (N=24) istodobna primjena snažnog induktora CYP3A (600 mg rifampicina jedanput na dan tijekom 9 dana) snizila C_{max} akalabrutiniba za 68%, a njegov AUC za 77%.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim induktorima aktivnosti CYP3A (npr. fenitoinom, rifampicinom, karbamazepinom). Treba izbjegavati istodobno liječenje gospinom travom, koja može dovesti do nepredvidljivih sniženja plazmatskih koncentracija akalabrutiniba.

Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici akalabrutiniba kad se tableta akalabrutiniba od 100 mg primjenjivala istodobno s inhibitorom protonske pumpe (rabeprazolom u dozi od 20 mg dvaput na dan tijekom 3 dana). Akalabrutinib tablete mogu se primjenjivati istodobno s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline (inhibitorima protonske pumpe, antagonistima H2-receptora, antacidima), za razliku od akalabrutinib kapsula, koje pokazuju smanjenu apsorpciju kad se uzimaju s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline.

Djelatne tvari kojima Calquence može promijeniti plazmatske koncentracije

Supstrati CYP3A

Na temelju podataka prikupljenih *in vitro* ne može se isključiti mogućnost da je akalabrutinib inhibitor CYP3A4 u crijevima i da može povećati izloženost supstratima CYP3A4 osjetljivima na crijevni

metabolizam putem enzima CYP3A. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni akalabrutiniba sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog raspona koji se primjenjuju peroralno (npr. ciklosporinom, ergotaminom, pimozidom).

Učinak akalabrutiniba na supstrate CYP1A2

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da akalabrutinib inducira CYP1A2. Istodobna primjena akalabrutiniba sa supstratima CYP1A2 (npr. teofilinom, kofeinom) može smanjiti izloženost tim lijekovima.

Učinci akalabrutinima i njegova aktivnog metabolita (ACP-5862) na sustave prijenosa lijekova

Akalabrutinib može povećati izloženost istodobno primijenjenim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatu) inhibiranjem BCRP-a u crijevima (vidjeti dio 5.2). Kako bi se minimizirala mogućnost interakcije u probavnom sustavu, oralne supstrate BCRP-a uskog terapijskog raspona, poput metotreksata, treba uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon akalabrutiniba.

ACP-5862 može povećati izloženost istodobno primijenjenim supstratima prijenosnika MATE1 (npr. metforminu) inhibiranjem prijenosnika MATE1 (vidjeti dio 5.2). Bolesnike koji uz Calquence uzimaju i lijekove čija raspoloživost ovisi o prijenosniku MATE1 (npr. metformin) treba nadzirati zbog mogućih znakova promijenjene podnošljivosti uslijed povećane izloženosti istodobno primijenjenom lijeku.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju Calquence.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni akalabrutiniba kod trudnica ili su ti podaci ograničeni. Prema nalazima iz ispitivanja na životinjama, izlaganje akalabrutinibu tijekom trudnoće može predstavljati rizik za plod. Kod štakora je primijećena distocija (otežan ili dugotrajan okot), a primjena skotnim ženkama kunića bila je povezana sa smanjenim rastom ploda (vidjeti dio 5.3).

Calquence se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kad kliničko stanje žene zahtijeva liječenje akalabrutinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se akalabrutinib u majčino mlijeko kod ljudi. Nema podataka o učinku akalabrutiniba na dojenče ili na proizvodnju mlijeka. Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit bili su prisutni u mlijeku ženki štakora u laktaciji. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojiljama se savjetuje da ne doje tijekom liječenja i još 2 dana nakon primjene posljednje doze lijeka Calquence.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Calquence na plodnost ljudi. U nekliničkim ispitivanjima akalabrutiniba na mužjacima i ženkama štakora nisu opaženi štetni učinci na parametre plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Calquence ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, tijekom liječenja akalabrutinibom prijavljeni su umor i omaglica, pa bolesnicima koji primijete

te simptome treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Calquence u monoterapiji

Među 1478 bolesnika liječenih lijekom Calquence u monoterapiji najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcija, proljev, glavobolja, bol u mišićima i kostima, nastanak modrica, kašalj, artralgija, umor, mučnina i osip. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su infekcija, leukopenija, neutropenija, anemija, drugi primarni zloćudni tumor i trombocitopenija.

Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom

Među 223 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcija, bol u mišićima i kostima, proljev, glavobolja, leukopenija, neutropenija, kašalj, umor, artralgija, mučnina, omaglica i konstipacija. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su leukopenija, neutropenija, infekcija, trombocitopenija i anemija.

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom

Među 291 bolesnikom liječenim lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcije, neutropenija, glavobolja, nastanak modrica, proljev i bol u mišićima i kostima. Najčešće (≥ 5%) prijavljena nuspojava ≥ 3. stupnja bila je neutropenija.

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom

Među 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su infekcije, neutropenija, glavobolja, nastanak modrica, proljev, mučnina i bol u mišićima i kostima. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su neutropenija i trombocitopenija.

Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom

Među 297 bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom, najčešće (≥ 20%) nuspojave bilo kojeg stupnja bile su neutropenija, mučnina, osip, proljev, bol u mišićima i kostima, glavobolja, umor, povraćanje, konstipacija, anemija i trombocitopenija. Najčešće (≥ 5%) prijavljene nuspojave ≥ 3. stupnja bile su neutropenija, osip, trombocitopenija, anemija, pneumonija, drugi primarni zloćudni tumor, hipertenzija i drugi primarni zloćudni tumor osim nemelanomskog raka kože.

Tablični prikaz nuspojava

Tablice u nastavku prikazuju nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima kod bolesnika koji su primali Calquence u monoterapiji ili u kombiniranoj terapiji za liječenje hematoloških zloćudnih bolesti. Medijan trajanja liječenja lijekom Calquence u monoterapiji u objedinjenom skupu podataka iznosio je 38,2 mjeseca. Medijan trajanja liječenja lijekom Calquence kod bolesnika koji su taj lijek primali u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom iznosio je 28,6 mjeseci. Medijan trajanja liječenja lijekom Calquence kod bolesnika koji su taj lijek primali u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega iznosio je 12,9 mjeseci.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema učestalosti, tako da se prvo navode najčešće nuspojave. Nadalje, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave* opažene kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali akalabrutinib u monoterapiji (N=1478)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Svi stupnjevi (%)	≥ 3. stupanj* (%)
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često (25,8)	1,2
	pneumonija	vrlo često (15,8)	8,7
	sinusitis	vrlo često (11,4)	0,4
	infekcija mokraćnih putova	često (9,9)	1,8
	bronhitis	često (9,7)	0,6
	infekcije virusom herpesa†	često (9,1)	0,9
	nazofaringitis	često (8,3)	0
	infekcije gljivicama roda *Aspergillus*†	manje često (0,7)	0,6
	reaktivacija hepatitisa B	manje često (0,4)	0,3
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	drugi primarni zloćudni tumor† nemelanomski rak kože† drugi primarni zloćudni tumor osim nemelanomskog raka kože†	vrlo često (17,6) često (9,9) često (9,7)	6,7 1,4 5,5
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija†	vrlo često (19,4)	17,5
	anemija†	vrlo često (17,1)	9,5
	trombocitopenija†	vrlo često (11,5)	6,2
	limfocitoza	manje često (0,5)	0,3
Poremećaji metabolizma i prehrane	sindrom tumorske lize	manje često (0,5)	0,4
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često (36,5)	1,2
	omaglica	vrlo često (13,9)	0,1
Srčani poremećaji	fibrilacija/undulacija atrija†	često (7,4)	2,3

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Svi stupnjevi (%)	≥ 3. stupanj* (%)
Krvožilni poremećaji	nastanak modrica†	vrlo često (30,9)	0
	kontuzija	vrlo često (20,7)	0
	petehije	često (8,9)	0
	ekhimoze	često (5,7)	0
	krvarenje/hematom†	vrlo često (16,3)	3,2
	gastrointestinalno krvarenje	manje često (0,9)	0,7
	intrakranijalno krvarenje	manje često (0,1)	0,1
	hipertenzija†	vrlo često (11,9)	4,9
	epistaksa	često (8,0)	0,3
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često (36,7)	2,6
	mučnina	vrlo često (21,8)	0,8
	konstipacija	vrlo često (15,2)	0,1
	bol u abdomenu†	vrlo često (14,5)	1,2
	povraćanje	vrlo često (14,0)	0,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip†	vrlo često (20,3)	0,9
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol†	vrlo često (31,9)	1,8
	artralgija	vrlo često (24,0)	0,9
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često (23,6)	2,0
	astenija	često (7,0)	0,9
Pretrage§ (nalazi na temelju rezultata pretraga)	snižena vrijednost hemoglobina±	vrlo često (47,4)	10,8
	smanjen apsolutni broj neutrofila±	vrlo često (43,9)	24,0
	smanjen broj trombocita±	vrlo često (36,9)	9,5

*Prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).
†Skupni pojam koji uključuje više nuspojava.
±Odnosi se na incidenciju laboratorijskih nalaza, a ne prijavljenih štetnih događaja.
§Navedeno kao stupanj prema CTCAE kriterijima.

Tablica 5. Nuspojave* opažene kod bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali akalabrutinib u kombiniranoj terapiji (N=1095)

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
Infekcije i infestacije								
infekcija gornjih dišnih putova	vrlo često (31,4)	1,8	vrlo često (18,2)	0,3	često (8,2)	0,3	često (6,3)	0
sinusitis	vrlo često (15,2)	0,4	često (6,4)	0	često (2,7)	0	često (2,5)	0
nazofaringitis	vrlo često (13,5)	0,4	često (5,4)	0	često (1,4)	0	često (1,1)	0
infekcija mokraćnih putova	vrlo često (13)	0,9	vrlo često (11,1)	1,7	često (3,1)	0	često (6,0)	0,4
pneumonija	vrlo često (10,8)	5,4	vrlo često (16,2)	8,8	često (3,8)	1,4	često (5,3)	3,9
bronhitis	često (9,9)	0	često (6,4)	0,3	često (2,1)	0	često (2,5)	0
infekcije virusom herpesa†	često (6,7)	1,3	vrlo često (12,8)	1,0	često (4,8)	0	često (3,5)	0,4
progresivna multifokalna leukoencefalopatija	manje često (0,4)	0,4	nepoznato	0	nepoznato	0	nepoznato	0
reaktivacija hepatitisa B	manje često (0,9)	0,1	često (1,3)	0,3	nepoznato	0	nepoznato	0
infekcije gljivicama roda *Aspergillus*†	nepoznato	0	manje često (0,3)	0,3	nepoznato	0	manje često (0,4)	0,4
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine								
drugi primarni zloćudni tumor†	vrlo često (13)	4,0	vrlo često (17,8)	7,4	često (5,2)	1,7	često (4,2)	1,8
nemelanomski rak kože †	često (7,6)	0,4	vrlo često (11,1)	2,0	često (3,1)	0	često (1,8)	0,4
drugi primarni zloćudni tumor osim nemelanomskog raka kože†	često (6,3)	3,6	često (9,8)	5,4	često (2,7)	1,7	često (2,5)	1,4
Poremećaji krvi i limfnog sustava								
neutropenija†	vrlo često (31,8)	30	vrlo često (54,9)	50,2	vrlo često (37,1)	32,3	vrlo često (50,4)	46,1
trombocitopenija†	vrlo često (13,9)	9	vrlo često (22,9)	9,8	često (5,8)	2,1	vrlo često (12,3)	9,2

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
anemija†	vrlo često (11,7)	5,8	vrlo često (24,2)	9,4	često (6,9)	3,8	često (4,6)	2,1
limfocitoza	manje često (0,4)	0,4	manje često (0,7)	0	nepoznato	0	manje često (0,7)	0,4
Poremećaji metabolizma i prehrane								
sindrom tumorske lize	često (1,8)	1,3	često (1,3)	1,3	manje često (0,3)	0,3	manje često (0,4)	0,4
Poremećaji živčanog sustava								
glavobolja	vrlo često (43)	0,9	vrlo često (30,3)	1,3	vrlo često (35,1)	1,4	vrlo često (28,2)	0,4
omaglica	vrlo često (23,8)	0	vrlo često (14,5)	0,7	često (5,5)	0	često (6,7)	0
Srčani poremećaji								
fibrilacija/undulacija atrija†	često (3,1)	0,9	često (6,7)	4,0	manje često (0,7)	0,3	često (2,1)	0,7
Krvožilni poremećaji								
nastanak modrica†	vrlo često (38,6)	0	vrlo često (14,1)	0,3	vrlo često (20,6)	0	vrlo često (21,8)	0
kontuzija	vrlo često (27,4)	0	vrlo često (11,1)	0	vrlo često (14,1)	0	vrlo često (16,2)	0
petehije	vrlo često (11,2)	0	često (2,0)	0	često (4,8)	0	često (5,3)	0
ekhimoze	često (3,1)	0	često (3,0)	0,3	često (2,7)	0	često (3,9)	0
krvarenje/hematom†	vrlo često (17,5)	1,3	vrlo često (15,5)	1,0	često (8,9)	0,7	često (8,5)	1,1
gastrointestinalno krvarenje	često (3,6)	0,9	manje često (0,3)	0	manje često (0,7)	0,3	nepoznato	0
intrakranijalno krvarenje	manje često (0,9)	0	nepoznato	0	nepoznato	0	nepoznato	0
hipertenzija†	vrlo često (13,5)	3,6	vrlo često (12,5)	5,7	često (4,1)	2,7	često (3,9)	2,1

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
epistaksa	često (8,5)	0	često (2,7)	0	često (1,7)	0	često (4,2)	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja								
pneumonitis±	-	-	često (2,4)	0,3	-	-	-	-
Poremećaji probavnog sustava								
proljev	vrlo često (43,9)	4,5	vrlo često (37,4)	3,0	vrlo često (32,6)	1,7	vrlo često (36,3)	1,4
mučnina	vrlo često (26,9)	0	vrlo često (42,8)	1,3	vrlo često (14,8)	0	vrlo često (21,8)	0,7
konstipacija	vrlo često (20,2)	0	vrlo često (24,6)	1,0	često (6,5)	0,3	često (8,1)	0
povraćanje	vrlo često (19,3)	0,9	vrlo često (25,6)	0,7	često (5,5)	0	često (6,7)	0
bol u abdomenu†	vrlo često (14,8)	1,3	vrlo često (12,1)	2,0	često (7,9)	1,0	često (8,1)	0,7
Poremećaji kože i potkožnog tkiva								
osip†	vrlo često (30,9)	1,8	vrlo često (39,1)	9,8	vrlo često (12,0)	0,3	vrlo često (16,2)	1,1
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva								
mišićno-koštana bol †	vrlo često (44,8)	2,2	vrlo često (34,3)	3,7	vrlo često (24,1)	0,7	vrlo često (21,8)	1,1
artralgija	vrlo često (26,9)	1,3	vrlo često (17,5)	0,7	vrlo često (12,7)	1,0	vrlo često (10,9)	0,4
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene								
umor	vrlo često (30,5)	1,8	vrlo često (29,3)	2,7	vrlo često (14,8)	0,3	vrlo često (14,4)	0
astenija	često (7,6)	0,4	vrlo često (10,4)	1,0	često (4,1)	0	često (3,2)	0
Pretrage¶								
smanjen apsolutni broj neutrofila§	vrlo često (57,4)	35	vrlo često (76,8)	56,6	vrlo često (78,0)	38,1	vrlo često (81,7)	53,5
smanjen broj trombocita§	vrlo često (46,2)	10,8	vrlo često (69,4)	17,8	vrlo često (42,6)	5,2	vrlo često (54,9)	13,7
snižena vrijednost hemoglobina§	vrlo često (43,9)	9	vrlo često (79,5)	10,8	vrlo često (34,7)	6,5	vrlo često (45,8)	3,5
povišena vrijednost alanin aminotransferaze ‡	-	-	često (9,1)	4,4	-	-	-	-

	Calquence + obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + venetoklaks N=291		Calquence + venetoklaks + obinutuzumab N=284	
MedDRA klasifikacija organskih sustava i MedDRA pojam	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**	**Svi stupnjevi (%)**	**≥ 3. stupanj* (%)**
povišena vrijednost aspartat aminotransferaze‡	-	-	često (8,1)	3,0	-	-	-	-

*Prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI CTCAE).
†Skupni pojam koji uključuje više nuspojava.
±Prijavljen je jedan slučaj sa smrtnim ishodom.
§Odnosi se na incidenciju laboratorijskih nalaza, a ne prijavljenih štetnih događaja.
¶Navedeno kao stupanj prema CTCAE kriterijima.
‡Nuspojava opažena samo u skupini koja je primala Calquence + BR u ispitivanju ECHO.

Opis odabranih nuspojava

Ozbiljne infekcije kod liječenja bolesnika lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega

Među 291 bolesnikom liječenim lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom teške (≥ 3. stupanj) infekcije prijavljene su kod 12,4% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19). Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su kod 3,1% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19).

Među 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom teške (≥ 3. stupanj) infekcije prijavljene su kod 23,6% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19). Infekcije sa smrtnim ishodom zabilježene su kod 5,6% bolesnika (najčešće su prijavljeni COVID-19 ili pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19).

Prekid liječenja i smanjenje doze zbog nuspojava

Od 1478 bolesnika liječenih lijekom Calquence u monoterapiji, njih 14,6% prekinulo je liječenje zbog nuspojava, koje su najčešće uključivale pneumoniju, trombocitopeniju i proljev. Smanjenja doze zbog nuspojava zabilježena su kod 5,9% bolesnika. Te su nuspojave najčešće uključivale reaktivaciju hepatitisa B, sepsu i proljev.

Od 223 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom, njih 10,8% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, koje su najčešće uključivale pneumoniju, trombocitopeniju i proljev. Smanjenja doze zbog nuspojava zabilježena su kod 6,7% bolesnika. Te su nuspojave najčešće uključivale neutropeniju, proljev i povraćanje.

Od 291 bolesnika liječenog lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom, njih 7,6% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, dok je kod 5,8% prijavljeno smanjenje doze lijeka Calquence zbog nuspojava. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja najčešće su uključivale pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19 i COVID-19, dok je nuspojava koja je dovela do smanjenja doze bila neutropenija.

Od 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom, njih 13,7% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, dok je kod 6,3% prijavljeno smanjenje doze lijeka Calquence zbog nuspojava. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja najčešće su uključivale pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19 i COVID-19, dok je nuspojava koja je dovela do smanjenja doze bila neutropenija.

Od 297 bolesnika liječenih lijekom Calquence u kombinaciji s bendamustinom i rituksimabom, njih 42,8% prekinulo je liječenje lijekom Calquence zbog nuspojava, koje su najčešće uključivale COVID-19, pneumoniju uzrokovanu bolešću COVID-19, neutropeniju i pneumoniju. Smanjenja doze zbog nuspojava zabilježena su kod 10,1% bolesnika. Te su nuspojave najčešće uključivale neutropeniju i mučninu.

Starije osobe

Od 1478 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Calquence u monoterapiji, njih 42% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 20,6% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Od 223 bolesnika koja su sudjelovala u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom, njih 47% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 26% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Od 291 bolesnika liječenog lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom, njih 28,9% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 4,5% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Od 284 bolesnika liječena lijekom Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i obinutuzumabom, njih 24% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 6,3% imalo 75 ili više godina. Nisu opažene klinički značajne razlike u sigurnosti ili djelotvornosti lijeka između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od te dobi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje akalabrutinibom i nisu utvrđeni simptomi predoziranja. U slučaju predoziranja bolesnike se mora pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori proteinske kinaze, ATK oznaka: L01EL02.

Mehanizam djelovanja

Akalabrutinib je selektivan inhibitor Brutonove tirozinske kinaze (BTK). BTK je molekula koja sudjeluje u signalizaciji putem B-staničnih antigenskih receptora i citokinskih receptora. U B-stanicama, signalizacija u kojoj sudjeluje BTK zaslužna je za preživljenje i proliferaciju B-stanica i neophodna je za staničnu adheziju, migraciju i kemotaksiju.

Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit (ACP-5862) kovalentnom se vezom vezuju za cisteinski ostatak na aktivnom mjestu BTK-a i tako dovode do ireverzibilne inaktivacije BTK-a uz minimalnu interakciju s elementima izvan ciljnog mjesta.

Farmakodinamički učinci

Kod bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica koji su primali dozu akalabrutiniba od 100 mg dvaput na dan medijan zauzetosti BTK-a aktivnih mjesta (BTK *occupancy*) u stanju dinamičke ravnoteže, koji je iznosio ≥ 95% u perifernoj krvi, održao se tijekom 12 sati, a rezultat toga bila je inaktivacija BTK-a tijekom cijelog preporučenog intervala doziranja.

Elektrofiziologija srca

Učinak akalabrutiniba na QTc interval ocjenjivao se kod 46 zdravih muškaraca i žena u randomiziranom, dvostruko slijepom, temeljitom ispitivanju učinaka na QT interval u kojima su se koristili placebo i pozitivne kontrole. Kad se primjenjivao u supraterapijskim dozama koje su bile četverostruko veće od maksimalne preporučene doze, Calquence nije produljio QT/QTc interval u klinički značajnoj mjeri (≤ 10 ms) (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.3).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om

Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom kod prethodno neliječenog KLL-a ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ELEVATE-TN) koje je obuhvatilo 535 bolesnika. Bolesnici su primali Calquence plus obinutuzumab, Calquence u monoterapiji ili obinutuzumab plus klorambucil. U ispitivanje ELEVATE-TN bili su uključeni bolesnici u dobi od 65 ili više godina i oni u dobi od 18 do 65 godina s drugim istodobnim medicinskim stanjima. Njih 27,9% imalo je klirens kreatinina (engl. *creatinine clearance,* CrCl) < 60 ml/min. Među bolesnicima mlađima od 65 godina, kod njih 16,1% medijan rezultata na ljestvici za kumulativnu ocjenu bolesti kod starijih bolesnika (engl. *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric,* CIRS-G) iznosio je 8. Bolesnici uključeni u ispitivanje mogli su primati antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedeće 3 skupine:

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa pa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Obinutuzumab se primjenjivao od 1. dana 2. ciklusa tijekom maksimalno 6. ciklusa liječenja. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana) te 8. i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 3. – 7. ciklusa liječenja. Svaki je ciklus trajao 28 dana.
- Calquence u monoterapiji: Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

- Obinutuzumab plus klorambucil (GClb): Obinutuzumab i klorambucil primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 ciklusa liječenja. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana) te 8. i 15. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 2. – 6. ciklusa liječenja. Klorambucil se primjenjivao u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana 1. – 6. ciklusa liječenja. Svaki je ciklus trajao 28 dana.

Bolesnici su bili stratificirani prema statusu delecije 17p (prisutna naspram odsutna), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2) i geografskoj regiji (Sjeverna Amerika i Zapadna Europa naspram ostalih). Nakon potvrđene progresije bolesti 45 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala GClb prešlo je na Calquence u monoterapiji. U Tablici 6 sažeto su prikazane početne demografske značajke i značajke bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tablica 6. Početne značajke bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN

Značajka	**Calquence plus obinutuzumab N=179**	**Calquence u monoterapiji N=179**	**Obinutuzumab plus klorambucil N=177**
Dob, godine; medijan (raspon)	70 (41 – 88)	70 (44 – 87)	71 (46 – 91)
Muškarci, %	62	62	59,9
Bijelci, %	91,6	95	93,2
Funkcionalni ECOG status 0 – 1, %	94,4	92,2	94,4
Medijan vremena od dijagnoze (mjeseci)	30,5	24,4	30,7
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm, %	25,7	38	31,1
Citogenetska kategorija//FISH, %			
Delecija 17p	9,5	8,9	9
Delecija 11q	17,3	17,3	18,6
Mutacija gena *TP53*	11,7	10,6	11,9
Nemutiran gen *IGHV*	57,5	66,5	65,5
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	16,2	17,3	18,1
Stadij bolesti prema Rai klasifikaciji, %			
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

FISH = fluorescentna *in situ* hibridizacija

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival,* PFS) u skupini koja je primala Calquence+G u odnosu na onu koja je primala GClb prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju kriterija Međunarodne radne skupine za kroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia,* IWCLL) iz 2008. godine, uzimajući u obzir obrazloženje za limfocitozu povezanu s liječenjem (Cheson, 2012.). Uz medijan od 28,3 mjeseca praćenja, rezultati za PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva ukazali su na statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za 90% kod prethodno neliječenih bolesnika s KLL-om u skupini koja je primala Calquence+G u odnosu na onu koja je primala GClb. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Rezultati za djelotvornost prema ocjenama neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN

	Calquence plus obinutuzumab N=179	**Calquence u monoterapiji N=179**	**Obinutuzumab plus klorambucil N=177**
Preživljenje bez progresije bolesti*			
Broj događaja (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
Progresija bolesti, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Smrtni slučajevi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	ND (34,2; ND)	22,6 (20,2; 27,6)
HR† (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-vrijednost	< 0,0001	< 0,0001	-
24-mjesečna procjena, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Ukupno preživljenje[a]			
Smrtni slučajevi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Omjer hazarda (95% CI)†	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Stopa najboljeg ukupnog odgovora* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
P-vrijednost	< 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)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; CRi (engl. *complete response with incomplete blood count recovery*) = potpun odgovor uz nepotpun oporavak broja krvnih stanica; nPR (engl. *nodular partial response*) = djelomičan odgovor u limfnim čvorovima; ORR (engl. *overall response rate*) = stopa ukupnog odgovora; PR (engl. *partial response*) = djelomičan odgovor.

*Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

†Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

[a]Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina.

Rezultati za PFS uz Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom ili bez njega bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama. U visokorizičnoj populaciji s KLL-om (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena *TP53* ili nemutiran *IGHV*), HR za PFS uz Calquence u kombinaciji s obinutuzumabom ili bez njega u odnosu na obinutuzumab plus klorambucil iznosio je 0,08 (95% CI [0,04; 0,15]) odnosno 0,13 (95% CI [0,08; 0,21]).

Tablica 8. Analiza PFS-a u podskupinama (ispitivanje ELEVATE-TN)

	Calquence u monoterapiji			Calquence+G		
	N	**Omjer hazarda**	**95% CI**	**N**	**Omjer hazarda**	**95% CI**
Svi ispitanici	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Delecija 17p						
Da	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutacija gena *TP53*						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Delecija 17p i/ili mutacija gena *TP53*						
Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Ne	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutacija gena *IGHV*						
Mutiran	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nemutiran	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Delecija 11q						
Da	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Složen kariotip						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Za dugoročne je podatke medijan praćenja iznosio 58,2 mjeseca za skupinu koja je primala Calquence+G, 58,1 mjesec za skupinu koja je primala Calquence i 58,2 mjeseca za skupinu koja je primala GClb. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača nije dosegnut u skupini koja je primala Calquence+G i Calquence u monoterapiji, dok je u skupini koja je primala GClb iznosio 27,8 mjeseci. Na zaključni datum prikupljanja najnovijih podataka ukupno je 72 bolesnika (40,7%) prvotno randomiziranih u skupinu koja je primala GClb prešlo na Calquence u monoterapiji. Medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina, a ukupno je zabilježeno 76 smrtnih slučajeva: 18 (10,1%) u skupini koja je primala Calquence+G, 30 (16,8%) u skupini koja je primala Calquence u monoterapiji i 28 (15,8%) u skupini koja je primala GClb.

Tablica 9. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN

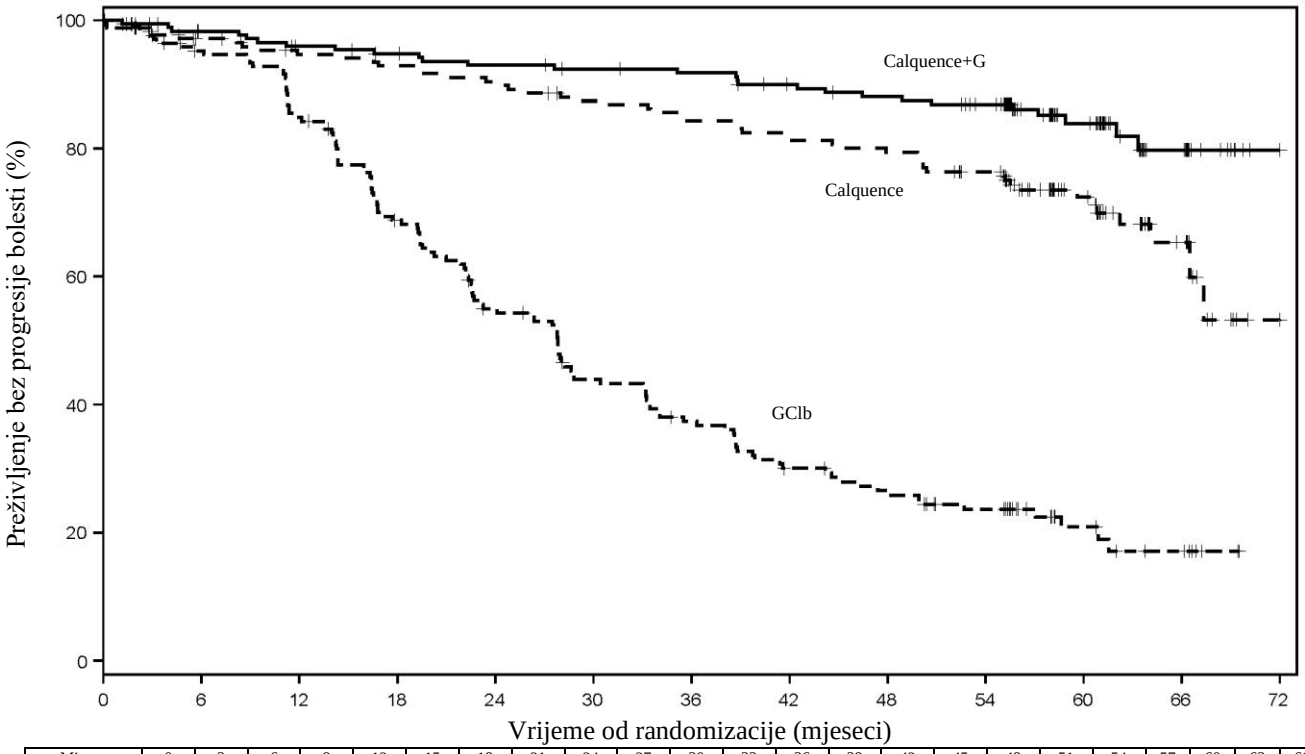
	Calquence plus obinutuzumab N=179	**Calquence u monoterapiji N=179**	**Obinutuzumab plus klorambucil N=177**
Preživljenje bez progresije bolesti			
Broj događaja (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
Progresija bolesti, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Smrtni slučajevi (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medijan (95% CI), mjeseci[*]	ND	ND (66,5; ND)	27,8 (22,6; 33,2)
HR[†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Ukupno preživljenje			
Smrtni slučajevi (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Omjer hazarda (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto

[*] 95%-tni interval pouzdanosti utemeljen na procjeni prema Kaplan-Meieru.

†Procjena na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda za omjer hazarda (95% CI) koji je bio stratificiran prema statusu delecije 17p (da ili ne).

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ELEVATE-TN (populacija predviđena za liječenje)



Mjesec	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

Bolesnici s prethodno neliječenim KLL-om – Terapija s fiksnim trajanjem

Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence u kombinaciji s venetoklaksom i s obinutuzumabom ili bez njega kod prethodno neliječenog KLL-a ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (AMPLIFY) kod 867 bolesnika. Bolesnici su primali Calquence plus venetoklaks, Calquence plus venetoklaks i obinutuzumab ili kemoimunoterapiju prema izboru ispitivača, koja je uključivala ili FCR (fludarabin plus ciklofosfamid plus rituksimab) ili BR (bendamustin plus rituksimab). Ispitivanje AMPLIFY uključivalo je bolesnike s prethodno neliječenim KLL-om bez delecije 17p ili mutacije gena *TP53* u dobi od 18 ili više godina. U ovom su ispitivanju bolesnici mogli primati antitrombotike osim varfarina i drugih antagonista vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od sljedeće 3 skupine:

- Calquence plus venetoklaks (AV): Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa tijekom sveukupno 14 ciklusa ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Na 1. dan 3. ciklusa bolesnici su započeli 5-tjednu titraciju doze venetoklaksa, počevši s dozom od 20 mg, koja se zatim tjedno povećavala na 50 mg, 100 mg, 200 mg i u konačnici 400 mg jedanput na dan. Venetoklaks se primjenjivao sveukupno 12 ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.

- Calquence plus venetoklaks plus obinutuzumab (AVO): Calquence se primjenjivao u dozi od 100 mg dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa tijekom sveukupno 14 ciklusa ili do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Na 1. dan 3. ciklusa bolesnici su započeli 5-tjednu titraciju doze venetoklaksa, počevši s dozom od 20 mg, koja se zatim tjedno povećavala na 50 mg, 100 mg,

200 mg i u konačnici 400 mg jedanput na dan. Venetoklaks se primjenjivao sveukupno 12 ciklusa. Obinutuzumab se primjenjivao u dozi od 1000 mg 1. dana ili 1. i 2. dana (100 mg 1. dana, 900 mg 1. ili 2. dana), 8. dana i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana svakog ciklusa od 3. do 7. ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.

- Kemoimunoterapija prema izboru ispitivača (FCR/BR):
  - Fludarabin plus ciklofosfamid plus rituksimab (FCR): Fludarabin (25 mg/m^2) i ciklofosfamid (250 mg/m^2) primjenjivali su se od 1. do 3. dana svakog ciklusa tijekom naviše 6 ciklusa. Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m^2 1. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 500 mg/m^2 1. dana svakog ciklusa od 2. do najviše 6. ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.
  - Bendamustin plus rituksimab (BR): Bendamustin se u dozi od 90 mg/m^2 primjenjivao 1. i 2. dana svakog ciklusa tijekom najviše 6 ciklusa. Rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m^2 1. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 500 mg/m^2 1. dana svakog ciklusa od 2. do najviše 6. ciklusa. Jedan ciklus trajao je 28 dana.

Bolesnici su bili stratificirani prema dobi (> 65 godina ili ≤ 65 godina), statusu mutacije gena *IGHV* (mutiran ili nemutiran), stadiju bolesti prema Rai klasifikaciji (visok rizik [≥ 3] ili nizak/umjeren rizik) i geografskoj regiji (Sjeverna Amerika i Zapadna Europa ili ostalo). U Tablici 10 sažeto su prikazane početne demografske značajke i značajke bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tablica 10. Početne značajke bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om u ispitivanju AMPLIFY

Značajka	**AV N=291**	**AVO N=286**	**FCR/BR N=290**
Dob, godine; medijan (raspon)	61 (31 – 84)	61 (29 – 81)	61 (26 – 86)
Muškarci, %	61,2	69,2	63,1
Bijelci, %	91,1	86,7	86,9
Funkcionalni ECOG status 0 – 1; %	90,0	95,1	90,3
Medijan vremena od dijagnoze do randomizacije (mjeseci)	28,5	26,1	29,6
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Citogenetska kategorija/FISH; %			
Delecija 11q	17,5	19,6	15,9
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	15,5	16,1	14,5
Nemutiran gen *IGHV*; %	57,4	59,1	59,3
Stadij bolesti prema Rai klasifikaciji; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva uz AV u odnosu na kemoimunoterapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR) na temelju IWCLL kriterija iz 2018. godine. Dodatne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva uz AVO u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR) te OS uz AV u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR) i uz AVO u odnosu na terapiju prema izboru ispitivača (FCR/BR).

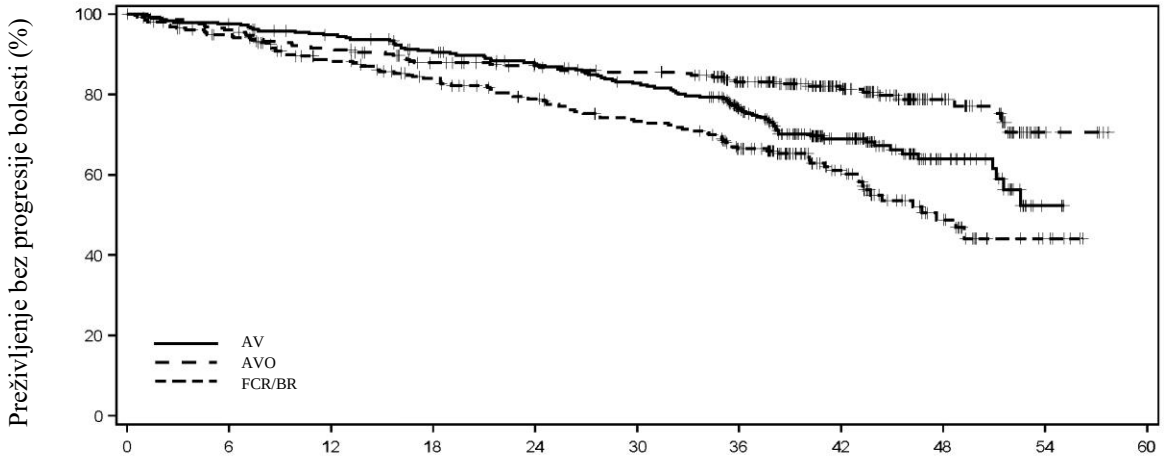
Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 11. Kaplan-Meierova krivulja za PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva prikazana je na Slici 2.

Tablica 11. Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s prethodno neliječenim KLL-om u ispitivanju AMPLIFY

	AV N=291	**AVO N=286**	**FCR/BR[a] N=290**
Preživljenje bez progresije bolesti [*]			
Broj događaja (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
Progresija bolesti, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Smrtni slučajevi (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Medijan (95% CI), mjeseci	NI (51,1; NI)	NI (NI; NI)	47,6 (43,3; NI)
HR[†] (95% CI)	0,65 (0,49; 0,87)	0,42 (0,30; 0,59)	-
P-vrijednost	0,0038	< 0,0001	-
Ukupno preživljenje[b]			
Smrtni slučajevi (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR[†] (95% CI)	0,42 (0,25; 0,70)[c]	0,75 (0,48; 1,16)	-

NI = ne može se izračunati; CI = interval pouzdanosti.
[*]Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.
[†]Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.
[a]Prema izboru ispitivača FCR je bio planiran za 143 bolesnika, a BR za njih 147.
[b]Podaci za OS nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja od interim analize PFS-a.
[c]P-vrijednost nije značajna nakon prilagodbe za multiplicitet.

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju AMPLIFY (ITT populacija)



Bolesnici pod rizikom

AV	291	282	269	251	237	219	177	102	35	3	0
AVO	286	272	258	237	225	219	191	116	51	7	0
FCR/BR	290	236	208	189	170	154	127	66	28	6	0

Bolesnici s KLL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence kod relapsnog ili refraktornog KLL-a ocjenjivale su se u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ASCEND) provedenom kod 310 bolesnika koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju koja nije uključivala inhibitore proteina

B-staničnog limfoma 2 (engl. *B-cell lymphoma 2*, BCL-2) ili inhibitore B-staničnog receptora. Bolesnici su primali Calquence u monoterapiji ili idelalisib plus rituksimab odnosno bendamustin plus rituksimab prema izboru ispitivača. Bolesnici uključeni u ispitivanje smjeli su primati antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje jedne od sljedećih terapija:

- Calquence u dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti
- Terapija prema izboru ispitivača:
    - Idelalisib u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s rituksimabom, koji je primijenjen u dozi od 375 mg/m^2 i.v. 1. dana prvog ciklusa, nakon čega su slijedile 4 doze od 500 mg/m^2 i.v. svaka 2 tjedna i još 3 doze primijenjene svaka 4 tjedna (ukupno 8 infuzija)
    - Bendamustin u dozi od 70 mg/m^2 (1. i 2. dana svakog 28-dnevnog ciklusa) u kombinaciji s rituksimabom (375 mg/m^2/500 mg/m^2) 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom najviše 6 ciklusa

Bolesnici su bili stratificirani prema statusu delecije 17p (prisutna naspram odsutna), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2) i broju prethodnih terapija (1 – 3 naspram ≥ 4). Nakon potvrđene progresije bolesti 35 bolesnika koji su bili randomizirani za primanje idelalisiba plus rituksimaba ili bendamustina plus rituksimaba prema izboru ispitivača prešlo je na Calquence. U Tablici 12 sažeto su prikazane početne demografske značajke i značajke bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tablica 12. Početne značajke bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND

Značajka	**Calquence u monoterapiji N=155**	**Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru ispitivača N=155**
Dob, godine; medijan (raspon)	68 (32 – 89)	67 (34 – 90)
Muškarci, %	69,7	64,5
Bijelci, %	93,5	91,0
Funkcionalni ECOG status, %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medijan vremena od dijagnoze (mjeseci)	85,3	79,0
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm, %	49,0	48,4
Medijan broja prethodnih terapija za KLL (raspon)	1 (1 – 8)	2 (1 – 10)
Broj prethodnih terapija za KLL, % 1 2 3 ≥ 4	 52,9 25,8 11,0 10,3	 43,2 29,7 15,5 11,6
Citogenetska kategorija/FISH, %		
Delecija 17p	18,1	13,5
Delecija 11q	25,2	28,4
Mutacija gena *TP53*	25,2	21,9
Nemutiran gen *IGHV*	76,1	80,6
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	32,3	29,7
Stadij bolesti prema Rai klasifikaciji, %		
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

Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju IWCLL kriterija iz 2008. godine uzimajući u obzir obrazloženje za limfocitozu povezanu s liječenjem (Cheson, 2012.). Nakon medijana praćenja od 16,1 mjeseca, PFS u skupini liječenoj lijekom Calquence ukazao je na statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 69%. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 13. Na Slici 3 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja PFS-a.

Tablica 13. Rezultati za djelotvornost prema ocjenama neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND

	Calquence u monoterapiji N=155	**Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru ispitivača N=155**
Preživljenje bez progresije bolesti*		
Broj događaja (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
Progresija bolesti, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Smrtni slučajevi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	16,5 (14,0; 17,1)
HR† (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-vrijednost	< 0,0001	
15-mjesečna procjena, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Ukupno preživljenje[a]		
Smrtni slučajevi (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Omjer hazarda (95% CI)†	0,84 (0,42; 1,66)	-
Stopa najboljeg ukupnog odgovora* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-vrijednost	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Trajanje odgovora		
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	13,6 (11,9; ND)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto; CR = potpun odgovor; CRi = potpun odgovor uz nepotpun oporavak broja krvnih stanica; nPR = djelomičan odgovor u limfnim čvorovima; PR = djelomičan odgovor; PB = progresija bolesti

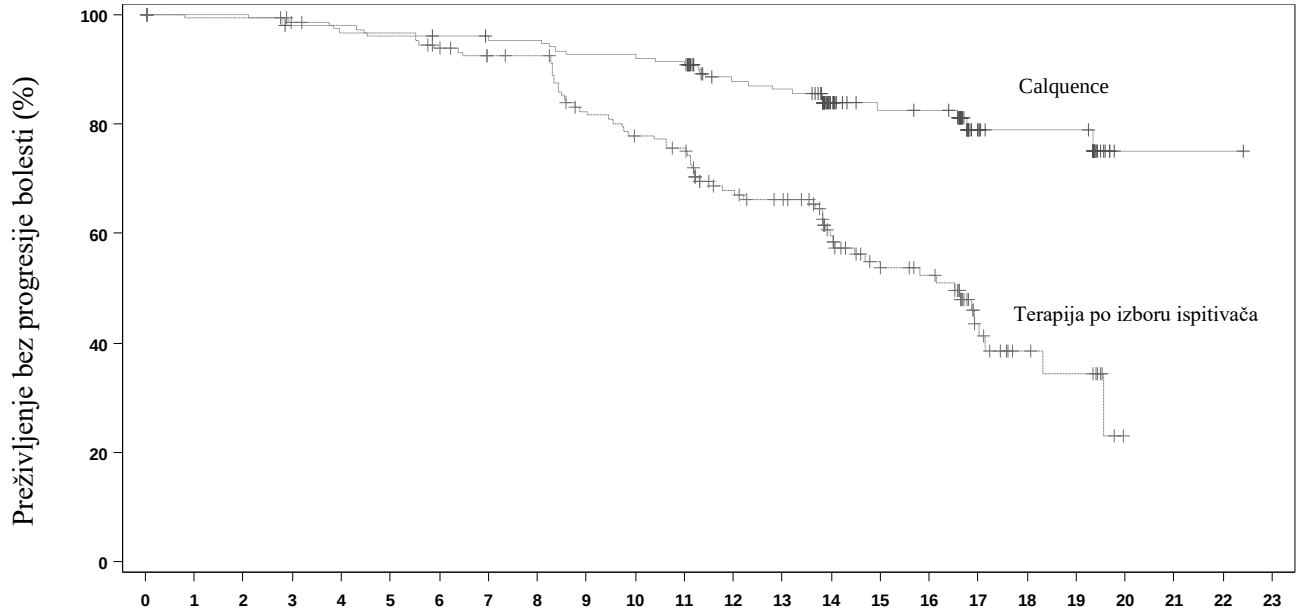
*Prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva

[a]Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina. P < 0,6089 za OS.

**CRi i nPR imaju vrijednost 0.

†Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND (populacija predviđena za liječenje)



Broj bolesnika pod rizikom																								
Mjesec	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
Terapija po izboru ispitivača	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultati za PFS uz Calquence bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama. U visokorizičnoj populaciji s KLL-om (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena *TP53* ili nemutiran *IGHV*) HR za PFS iznosio je 0,27 (95% CI [0,17; 0,44]).

Tablica 14. Analiza PFS-a u podskupinama prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva (ispitivanje ASCEND)

	Calquence u monoterapiji		
	N	**Omjer hazarda**	**95% CI**
Svi ispitanici	155	0,30	(0,19; 0,48)
Delecija 17p			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68)
Ne	127	0,33	(0,21; 0,54)
Mutacija gena *TP53*			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56)
Ne	113	0,33	(0,20; 0,57)
Delecija 17p ili mutacija gena *TP53*			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48)
Ne	108	0,36	(0,21; 0,61)
Mutacija gena *IGHV*			
Mutiran	33	0,32	(0,11; 0,94)
Nemutiran	118	0,32	(0,19; 0,52)
Delecija 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70)
Ne	116	0,31	(0,19; 0,53)
Složen kariotip			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63)
Ne	97	0,23	(0,12; 0,44)

U trenutku provedbe završne analize nakon medijana praćenja od 46,5 mjeseci za Calquence i 45,3 mjeseca za IR/BR, kod bolesnika liječenih lijekom Calquence opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti prema ocjeni ispitivača ili smrti za 72%. Medijan PFS-a prema ocjeni ispitivača nije dosegnut u skupini liječenoj lijekom Calquence, dok je u onoj koja je primala IR/BR iznosio 16,8 mjeseci. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača prikazani su u Tablici 15. Na Slici 4 prikazana je Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača.

Tablica 15. Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača u trenutku provedbe završne analize kod bolesnika s KLL-om u ispitivanju ASCEND

	Calquence u monoterapiji N=155	**Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru ispitivača N=155**
Preživljenje bez progresije bolesti*		
Broj događaja (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
Progresija bolesti, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Smrtni slučajevi (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medijan (95% CI), mjeseci	ND	16,8 (14,1; 22,5)
HR† (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Ukupno preživljenje[a]		
Smrtni slučajevi (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Omjer hazarda (95% CI)†	0,69 (0,46; 1,04)	-

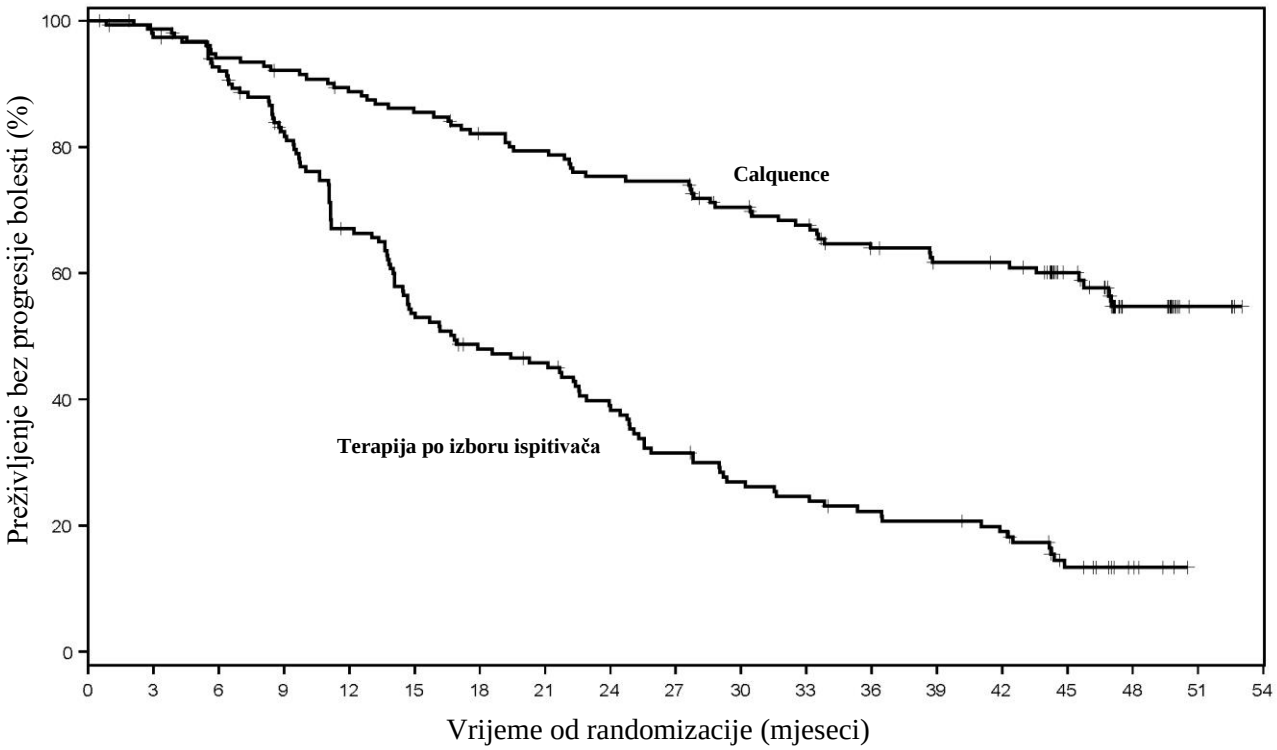
CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; ND = nije dosegnuto

*Prema ocjeni ispitivača.

[a]Medijan OS-a nije dosegnut ni u jednoj od liječenih skupina. P=0,0783 za OS.

†Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda.

Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni ispitivača u trenutku provedbe završne analize kod bolesnika s KLL-om (ispitivanje ASCEND)



Mjesec	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
Terapija po izboru ispitivača	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Rezultati za PFS prema ocjeni ispitivača opaženi uz Calquence u trenutku provedbe završne analize bili su dosljedni u svim podskupinama bolesnika, uključujući one s visokorizičnim značajkama, i odgovarali su rezultatima primarne analize.

Bolesnici s prethodno neliječenim MCL-om

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence kod bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om ocjenjivale su se u ispitivanju ECHO, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3. Ispitivanje ECHO uključivalo je 598 bolesnika u dobi od 65 ili više godina s potvrđenim prethodno neliječenim MCL-om.
Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od sljedeće dvije skupine:

- Calquence plus bendamustin i rituksimab (Calquence + BR) - Calquence u dozi od 100 mg primjenjivao se kontinuirano dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa. Bendamustin u dozi od 90 mg/m^2 primjenjivao se intravenski tijekom 30 minuta 1. i 2. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa; a rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 primjenjivao se intravenski 1. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa. Calquence + BR primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 terapijskih ciklusa (uvodno liječenje).
- Placebo plus bendamustin i rituksimab (placebo + BR) – Placebo se primjenjivao kontinuirano dvaput na dan od 1. dana 1. ciklusa. Bendamustin u dozi od 90 mg/m^2 primjenjivao se intravenski tijekom 30 minuta 1. i 2. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa; a rituksimab u dozi od

375 mg/m^2 primjenjivao se intravenski 1. dana svakog od šest 28-dnevnih ciklusa. Placebo + BR primjenjivali su se tijekom maksimalno 6 terapijskih ciklusa (uvodno liječenje).

Calquence ili placebo primjenjivali su se kontinuirano do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Nakon uvodnog liječenja bolesnici koji su ostvarili odgovor (PR ili CR) primali su terapiju održavanja rituksimabom u dozi od 375 mg/m^2 1. dana svakog drugog ciklusa do maksimalno 12 dodatnih doza primijenjenih do 30. ciklusa liječenja. Bolesnici randomizirani za primanje placeba + BR-a kojima je potvrđena progresija bolesti mogli su prijeći na monoterapiju lijekom Calquence u dozi od 100 mg dvaput na dan do druge progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Randomizacija bolesnika bila je stratificirana prema geografskoj regiji (Sjeverna Amerika naspram Zapadne Europe naspram ostalih) i rezultatu pojednostavljenog Međunarodnog prognostičkog indeksa za MCL (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) (0 – 3 naspram 4 – 5 naspram 6 – 11).

Medijan dobi iznosio je 71 godinu (65 – 86), 70,7% bolesnika bilo je muškog spola, 78,3% bili su bijelci, 93,1% imalo je funkcionalni ECOG status 0 – 1. Pojednostavljeni MIPI rezultat bio je nizak (0 – 3) u 33,1% bolesnika, umjeren (4 – 5) u 42,8%, a visok (6 – 11) u njih 24,1%. Ukupno je 37,7% bolesnika imalo tumorsku masu ≥ 5 cm, a 86% imalo je bolest stadija IV prema Ann Arbor klasifikaciji. Agresivne varijante MCL-a, primjerice blastoidni i pleomorfni oblik, opažene su u 7,7% odnosno 5,5% bolesnika. Ukupno je 47,8% bolesnika imalo Ki-67 rezultat ≥ 30%. Početne su značajke bile slične u objema skupinama.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u ispitanika s prethodno neliječenim MCL-om prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva na temelju Lugano kriterija za procjenu odgovora kod ne-Hodgkinovog limfoma (NHL) iz 2014. godine. Nadalje, neovisno ocjenjivačko povjerenstvo ocjenjivalo je i stopu ukupnog odgovora (ORR).

Neovisno ocjenjivačko povjerenstvo ocjenjivalo je PFS nakon medijana praćenja od 49,8 mjeseci.

Nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja od primarne analize PFS-a i uz medijan praćenja od 63,0 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja nije dosegnut ni u jednoj skupini. Zabilježeno je ukupno 218 smrtnih slučajeva: 105 (35,1%) u skupini koja je primala Calquence + BR odnosno 113 (37,8%) u skupini koja je primala placebo + BR. Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 16. Kaplan-Meierove krivulje PFS-a prikazane su na Slici 5.

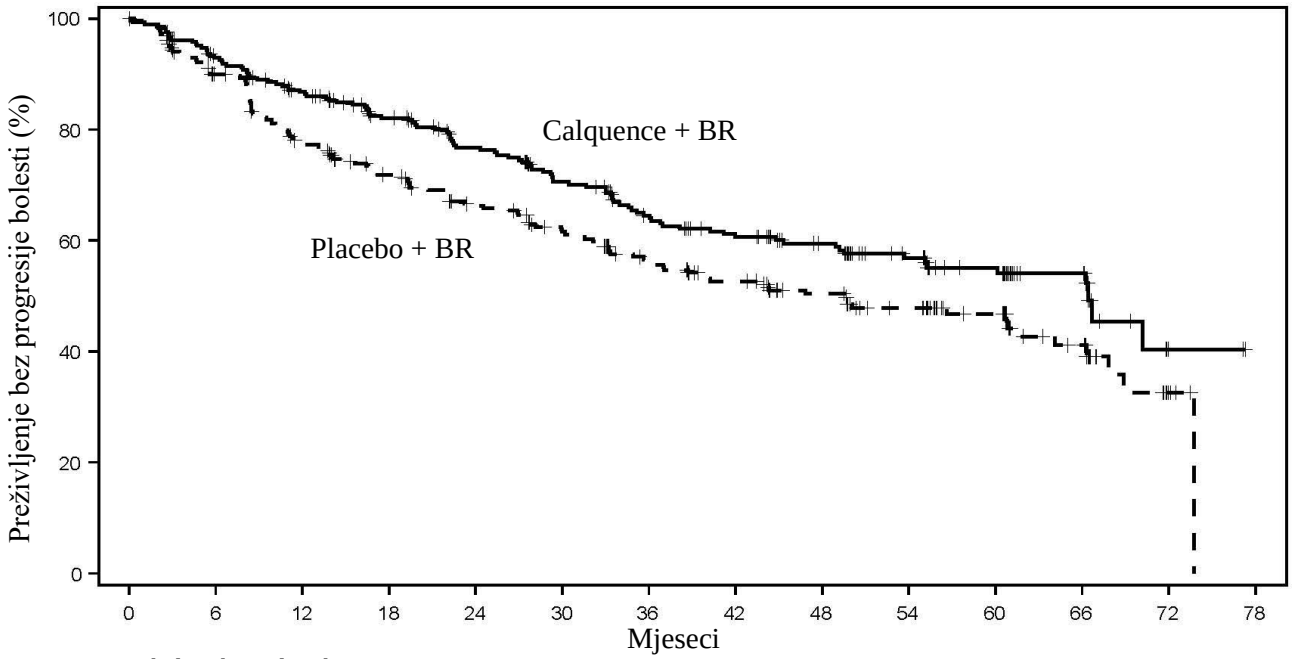
Tablica 16. Rezultati za djelotvornost kod bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om u ispitivanju ECHO

	Calquence + BR N=299	**Placebo + BR N=299**
PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva		
Medijan (95% CI)	66,4 (55,1; NO)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95% CI) (stratificiran)*	0,73 (0,57; 0,94)	
p-vrijednost‡	0,0160	
ORR prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva		
CR + PR, n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	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-vrijednost	0,2196	-

CR = potpun odgovor; HR = omjer hazarda; NO = ne može se ocijeniti; PR = djelomičan odgovor.

*Stratificirano prema stratifikacijskim faktorima za randomizaciju: geografskoj regiji (Sjeverna Amerika, Zapadna Europa, ostalo) i pojednostavljenom MIPI rezultatu (nizak rizik [0 do 3], umjeren rizik [4 do 5], visok rizik [6 do 11]) na temelju podataka prikupljenih putem interaktivnog sustava glasovnog/mrežnog odziva (IXRS). Procijenjeno na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda za omjer hazarda (95% CI).
‡Procijenjeno na temelju stratificiranog log-rang testa za p-vrijednost.

Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva kod bolesnika s prethodno neliječenim MCL-om (ECHO)



Broj bolesnika pod rizikom

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

Bolesnici s MCL-om koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Sigurnost i djelotvornost lijeka Calquence kod MCL-a ocjenjivale su se u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 2 u jednoj skupini ispitanika (ACE-LY-004) provedenom kod 124 prethodno liječena bolesnika. Svi su bolesnici primali Calquence u peroralnoj dozi od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su prethodno primali inhibitor BTK ili inhibitor BCL-2. Primarna mjera ishoda bila je stopa ukupnog odgovora (ORR) prema ocjeni ispitivača na temelju Lugano kriterija za procjenu odgovora kod ne-Hodgkinovog limfoma (NHL). Dodatna mjera ishoda bilo je trajanje odgovora. Rezultati za djelotvornost u trenutku provedbe završne analize (nakon 54 mjeseca) prikazani su u Tablici 17.

U trenutku provedbe završne analize medijan dobi iznosio je 68 (raspon: 42 do 90) godina, 79,8% bolesnika bilo je muškog spola, a 74,2% bili su bijelci. Na početku ispitivanja 92,8% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0 ili 1. Medijan vremena od postavljanja dijagnoze iznosio je 46,3 mjeseca, a medijan broja prethodnih terapija bio je 2 (raspon: 1 do 5), uključujući 17,7% bolesnika prethodno podvrgnutih transplantaciji matičnih stanica. Najčešći prethodni terapijski režimi bili su oni utemeljeni na protokolu CHOP (51,6%) i ARA-C (33,9%). Na početku ispitivanja 37,1% bolesnika imalo je najmanje jedan tumor najvećeg promjera ≥ 5 cm, a 72,6% imalo je bolest koja se proširila izvan limfnih čvorova, uključujući 50,8% njih sa zahvaćenošću koštane srži. Rezultat pojednostavljenog Međunarodnog prognostičkog indeksa za MCL (MIPI) (koji uključuje dob, ECOG status te početne vrijednosti laktat

dehidrogenaze i bijelih krvnih stanica) ukazivao je na srednji rizik kod 43,5% bolesnika, a visok rizik kod njih 16,9%.

Tablica 17. ORR i trajanje odgovora u završnoj analizi nakon 54 mjeseca kod bolesnika s MCL-om iz ispitivanja ACE-LY-004

	Ocjena ispitivača nakon 54 mjeseca **N=124** **n (%) (95% CI[*])**
Stopa ukupnog odgovora (ORR)	
Stopa ukupnog odgovora	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Potpun odgovor	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Djelomičan odgovor	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Ne može se ocijeniti[†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Trajanje odgovora	
Medijan (mjeseci)	28,6 (17,5; 39,1)

CI = interval pouzdanosti
[*]95%-tni egzaktni binomni interval pouzdanosti.
[†]Uključuje ispitanike bez ijedne adekvatne ocjene bolesti nakon početka ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Calquence u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje novotvorina zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika akalabrutiniba i njegova aktivnog metabolita (ACP-5862) ispitivale su se kod zdravih ispitanika i bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica. Akalabrutinib pokazuje proporcionalnost dozi, a i akalabrutinib i ACP-5862 imaju gotovo linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 75 do 250 mg. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje ukazuje na to da je farmakokinetika akalabrutiniba i ACP-5862 slična među bolesnicima s različitim zloćudnim bolestima B-stanica. Kod primjene preporučene doze od 100 mg dvaput na dan kod bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica (uključujući KLL) geometrijska srednja vrijednost 24-satne površine ispod krivulje plazmatske koncentracije lijeka kroz vrijeme (AUC_{24h}) i maksimalna plazmatska koncentracija (C_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1679 ng•h/ml odnosno 438 ng/ml za akalabrutinib te 4166 ng•h/ml odnosno 446 ng/ml za ACP-5862.

Calquence tablete i Calquence kapsule pokazale su se bioekvivalentnima. Calquence tablete sadrže akalabrutinibmaleat, odnosno akalabrutinib u obliku soli koji pokazuje veću topljivost pri višoj pH vrijednosti nego akalabrutinib u obliku baze, koji je djelatna tvar u Calquence kapsulama. Stoga Calquence tablete imaju bolju apsorpciju kad se primjenjuju u kombinaciji s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline.

Apsorpcija

Vrijeme do postizanja vršnih plazmatskih koncentracija (T_{max}) iznosilo je 0,2 – 3,0 sati za akalabrutinib te 0,5 – 4,0 sati za ACP-5862. Apsolutna bioraspoloživost lijeka Calquence iznosila je 25%.

Učinak hrane na akalabrutinib

Kod zdravih ispitanika primjena jedne tablete od 100 mg akalabrutiniba uz visokokaloričan obrok s velikim udjelom masti (približno 918 kalorija, 59 grama ugljikohidrata, 59 grama masti i 39 grama proteina) nije utjecala na srednju vrijednost AUC-a u usporedbi s primjenom natašte. Pripadajuća vrijednost C_{max} bila je snižena za 54%, a T_{max} produljen za 1 – 2 sata.

Distribucija

Reverzibilno vezanje za proteine u ljudskoj plazmi iznosilo je 99,4% za akalabrutinib te 98,8% za ACP-5862. Srednja vrijednost omjera koncentracija u krvi i plazmi *in vitro* iznosila je 0,8 za akalabrutinib te 0,7 za ACP-5862. Srednja vrijednost volumena distribucije akalabrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosila je približno 34 l.

Biotransformacija/metabolizam

Akalabrutinib se *in vitro* metabolizira prvenstveno posredstvom enzima CYP3A, a u manjoj mjeri konjugacijom s glutationom i hidrolizom amida. Utvrđeno je da je glavni metabolit lijeka u plazmi ACP-5862, koji se dalje metabolizira prvenstveno oksidacijom u kojoj posreduje CYP3A, pri čemu je geometrijska srednja vrijednost izloženosti (AUC) približno 2 – 3 puta veća od izloženosti akalabrutinibu. ACP-5862 je približno 50% slabiji od akalabrutiniba s obzirom na inhibiciju BTK-a.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da akalabrutinib ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ni UGT2B7 pri klinički značajnim koncentracijama i da nije vjerojatno da će utjecati na klirens supstrata tih CYP enzima.

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da ACP-5862 ne inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ni UGT2B7 pri klinički značajnim koncentracijama i da nije vjerojatno da će utjecati na klirens supstrata tih CYP enzima.

Interakcije s prijenosnim proteinima

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da su akalabrutinib i ACP-5862 supstrati P-gp-a i BCRP-a. Međutim, nije vjerojatno da će istodobna primjena s inhibitorima BCRP-a dovesti do klinički važnih interakcija između lijekova. Istodobna primjena s inhibitorom prijenosnika OATP1B1/1B3 (jedna doza od 600 mg rifampina) povećala je C_{max} akalabrutiniba za 1,2 puta, a njegov AUC za 1,4 puta (N=24, zdravi ispitanici), što nije klinički značajno.

Ni akalabrutinib ni ACP-5862 ne inhibiraju P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i MATE2-K pri klinički značajnim koncentracijama. Pri klinički značajnim koncentracijama akalabrutinib može inhibirati BCRP u crijevima, dok ACP-5862 može inhibirati MATE1 (vidjeti dio 4.5). Akalabrutinib ne inhibira MATE1, a ACP-5862 ne inhibira BCRP pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jedne tablete od 100 mg akalabrutiniba, geometrijska srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) akalabrutiniba iznosila je 1,4 sata, dok je $t_{1/2}$ njegova aktivnog metabolita ACP-5862 iznosio 6,6 sati.

Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene (CL/F) kod bolesnika sa zloćudnim bolestima B-stanica iznosila je 134 l/h za akalabrutinib i 22 l/h za ACP-5862.

Nakon primjene jedne doze od 100 mg radioaktivno označenog [^{14}C] akalabrutiniba kod zdravih ispitanika, 84% doze pronađeno je u fecesu, a 12% u mokraći, dok se manje od 2% doze izlučilo u obliku neizmijenjenog akalabrutiniba.

Posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob (> 18 godina), spol, rasa (bijelci, crnci) i tjelesna težina nisu imale klinički značajnih učinaka na farmakokinetiku akalabrutiniba i njegova aktivnog metabolita (ACP-5862).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike lijeka Calquence kod bolesnika mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Akalabrutinib se minimalno eliminira putem bubrega. Nije provedeno farmakokinetičko ispitivanje kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije opažena klinički značajna razlika u farmakokinetici kod 408 ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m^2 na temelju MDRD jednadžbe) i 109 ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m^2) u odnosu na 192 ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m^2). Farmakokinetika akalabrutiniba nije opisana kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 29 ml/min/1,73 m^2) ni onih s oštećenjem bubrežne funkcije koje zahtijeva dijalizu. Bolesnici kojima su razine kreatinina bile > 2,5 x GGN prema kriterijima zdravstvene ustanove nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Akalabrutinib se metabolizira u jetri. U posebnim ispitivanjima primjene kod oštećenja jetrene funkcije izloženost akalabrutinibu (AUC) bila je 1,9 puta veća kod ispitanika s blagim (N=6) (Child-Pugh A), 1,5 puta veća kod bolesnika s umjerenim (N=6) (Child-Pugh B) te 5,3 puta veća kod bolesnika s teškim (N=8) (Child-Pugh C) oštećenjem jetrene funkcije u odnosu na ispitanike s normalnom jetrenom funkcijom (N=6). Međutim, kod ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije lijek nije značajno utjecao na biljege relevantne za sposobnost eliminacije lijekova, pa je učinak umjerenog oštećenja jetrene funkcije u tom ispitivanju vjerojatno bio podcijenjen. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije opažena klinički značajna razlika između ispitanika s blagim (N=79) ili umjerenim (N=6) oštećenjem jetrene funkcije (ukupan bilirubin 1,5 – 3 x GGN uz bilo koju vrijednost AST-a) i ispitanika s normalnom (N=613) jetrenom funkcijom (ukupan bilirubin i AST unutar normalnog raspona) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti akalabrutiniba.

Genotoksičnost/mutagenost/fototoksičnost

Akalabrutinib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije, testu kromosomskih aberacija *in vitro* ni mikronukleusnom testu na koštanoj srži miševa *in vivo*.

Na temelju *in vitro* testa fototoksičnosti na staničnoj liniji 3T3, smatra se da akalabrutinib ima nizak rizik za fototoksičnost kod ljudi.

Toksičnost ponovljenih doza

Kod štakora su pri svim razinama doza opaženi mikroskopski učinci u gušterači (krvarenje/pigmentacija/upala/fibroza Langerhansovih otočića) minimalne do blage težine. U ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci opaženi su učinci minimalne do blage težine u bubrezima (tubularna bazofilija, tubularna regeneracija i upala) kod primjene doze kojom se postiže razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), a koja je kod štakora iznosila 30 mg/kg na dan. Srednja vrijednost izloženosti (AUC) kod primjene doza kojima se postiže NOAEL kod mužjaka i ženki štakora bila je 0,6 odnosno 1 put veća od kliničke izloženosti koja se postiže primjenom preporučene doze od 100 mg dvaput na dan. Doza kojom se postiže najniža razina izloženosti pri kojoj su opaženi štetni učinci (engl. *Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) u vidu reverzibilnih bubrežnih (umjerena tubularna degeneracija) i jetrenih (nekroza pojedinačnih hepatocita) učinaka u ispitivanjima kronične primjene kod štakora iznosila je 100 mg/kg na dan i njome je postignuta izloženost 4,2 puta veća od kliničke izloženosti koja se postiže primjenom preporučene doze od 100 mg dvaput na dan. U ispitivanjima kod pasa u trajanju od 9 mjeseci NOAEL je iznosio 10 mg/kg na dan, što odgovara izloženosti 3 puta većoj od kliničkog AUC-a pri preporučenoj kliničkoj dozi. Kod pasa su pri dozi od 30 mg/kg na dan (izloženost 9 puta veća od kliničkog AUC-a) opaženi minimalna tubularna degeneracija u bubrezima, blaga smanjenja težine slezene te prolazna minimalna do blaga povećanja mase eritrocita i porast vrijednosti ALT-a i ALP-a. Toksični učinci na srce kod štakora (krvarenje, upala, nekroza miokarda) i pasa (perivaskularna/vaskularna upala) opaženi su samo kod životinja koje su uginule tijekom ispitivanja pri dozama većima od maksimalne podnošljive doze. Izloženost kod štakora i pasa sa učincima na srce bila je najmanje 6,8 odnosno 25 puta veća od kliničkog AUC-a. Reverzibilnost učinaka na srce nije se mogla ocijeniti jer su oni opaženi samo kod primjene doza većih od maksimalne podnošljive doze.

Reproduktivna toksičnost

Nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka i ženki štakora pri razinama izloženosti 10 odnosno 9 puta većima od kliničkog AUC-a pri preporučenoj dozi.

Kod skotnih ženki štakora nisu opaženi učinci na embriofetalni razvoj i preživljenje pri razinama izloženosti (AUC) približno 9 puta većima od onih koje se postižu kod bolesnika primjenom preporučene doze od 100 mg dvaput na dan. U dvama ispitivanjima učinaka na reprodukciju štakora opažena je distocija (dugotrajan/otežan okot) pri izloženosti > 2,3 puta većoj od kliničke izloženosti koja se postiže primjenom doze od 100 mg dvaput na dan. Utvrđena je prisutnost akalabrutiniba i njegova aktivnog metabolita u plazmi ploda štakora. Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit bili su prisutni u mlijeku ženki štakora u laktaciji.

U ispitivanju embriofetalnih učinaka na skotnim ženkama kunića opažene su smanjena tjelesna težina ploda i odgođeno okoštavanje pri razinama izloženosti toksičnima za majku koje su bile 2,4 puta veće od AUC-a kod ljudi pri preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana (E463)
natrijev stearilfumarat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
kopovidon
titanijev dioksid (E171)
makrogol
trigliceridi, srednje duljine lanca
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska (Al/Al) blister pakiranja sa simbolima sunca/mjeseca koja sadrže 8 ili 10 filmom obloženih tableta. Kutije s 56 ili 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. studenoga 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 100 mg KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

Calquence 100 mg tvrde kapsule
akalabrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg akalabrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule
56 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Kapsule progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1479/001 56 tvrdih kapsula
EU/1/20/1479/002 60 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

calquence

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 100 mg KAPSULE

1. NAZIV LIJEKA

CALQUENCE 100 mg kapsule
akalabrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Simbol sunca/mjeseca

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA 100 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Calquence 100 mg filmom obložene tablete
akalabrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg akalabrutiniba (u obliku akalabrutinibmaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta
Tablete progutati cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1479/003 56 filmom obloženih tableta
EU/1/20/1479/004 60 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

calquence

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA 100 mg TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

CALQUENCE 100 mg tablete
akalabrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Simbol sunca/mjeseca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Calquence 100 mg tvrde kapsule
akalabrutinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Calquence i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Calquence
3. Kako uzimati Calquence
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Calquence
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Calquence i za što se koristi

Što je Calquence
- Calquence sadrži djelatnu tvar akalabrutinib.
- Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori Brutonove tirozinske kinaze (BTK).

Za što se Calquence koristi
Calquence se koristi za liječenje odraslih osoba s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

KLL je rak bijelih krvnih stanica koje se zovu B-limfociti (ili B-stanice). Te su stanice dio imunosnog sustava (obrambenog sustava tijela).

Calquence se koristi za liječenje odraslih osoba s limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma*, MCL).

MCL je vrsta raka krvi koja zahvaća limfne čvorove.

Kako Calquence djeluje
Calquence djeluje tako da blokira BTK, protein u tijelu koji pridonosi rastu i preživljenju stanica raka. Blokiranjem BTK-a Calquence pomaže uništiti stanice raka i može smanjiti njihov broj, čime može usporiti daljnje pogoršanje bolesti.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Calquence djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Calquence

Nemojte uzimati Calquence:
- ako ste alergični na akalabrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što uzmete Calquence.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Calquence:
- ako ste ikad imali neobične modrice ili krvarenje ili ako uzimate lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ako imate infekciju (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ako ste nedavno imali operaciju ili uskoro morate ići na operaciju. Liječnik će Vam možda prekinuti liječenje lijekom Calquence prije i nakon medicinskog, kirurškog ili stomatološkog zahvata.
- ako ste ikad imali hepatitis B (jetrenu infekciju). Naime, Calquence može dovesti do ponovne aktivacije hepatitisa B, pa će Vaš liječnik pripaziti na znakove povrata te infekcije (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ako imate ili ste imali nepravilne otkucaje srca (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“)

Obratite se svom liječniku ako Vam se pojavi nova ranica ili promijeni izgled nekog područja na koži jer ste izloženi visokom riziku od razvoja raka kože (pogledajte dio 4.). Koristite sredstva za zaštitu od sunca i redovito si pregledavajte kožu.

Liječnik će Vam prema potrebi provjeravati broj krvnih stanica tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Calquence
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- antibiotike za liječenje bakterijskih infekcija – kao što je klaritromicin
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija – kao što su posakonazol, itrakonazol i vorikonazol
- ketokonazol – lijek za Cushingov sindrom (bolest kod koje tijelo proizvodi previše hormona koji se zove kortizol)
- lijekove za liječenje HIV infekcije – kao što su indinavir i ritonavir
- lijekove za liječenje hepatitisa C – kao što je telaprevir
- rifampicin – antibiotik za liječenje bakterijskih infekcija (tuberkuloza)
- ergotamin – lijek za liječenje migrene
- konivaptan – lijek za liječenje niske razine natrija u krvi
- metformin – lijek za liječenje visokih razina šećera u krvi
- ciklosporin – lijek za sprječavanje odbacivanja organa
- lijekove za liječenje napadaja ili epilepsije – kao što su karbamazepin i fenitoin
- pimozid – lijek koji se koristi za Touretteov sindrom (stanje koje dovodi do nekontroliranih pokreta te iznenadnog izvikivanja riječi ili ispuštanja zvukova)
- gospinu travu – biljni lijek za liječenje depresije
- teofilin – lijek koji se koristi za piskanje pri disanju, nedostatak zraka i stezanje u prsnom košu
- lijekove koji smanjuju količinu želučane kiseline:

- antacide – kao što je kalcijev karbonat. Uzmite Calquence 2 sata prije ili 2 sata nakon što uzmete te lijekove.
- blokatore histaminskih H2-receptora – kao što su ranitidin i famotidin. Uzmite Calquence 2 sata prije ili 10 sati nakon što uzmete te lijekove.
- inhibitore protonske pumpe – kao što je omeprazol. Izbjegavajte uzimanje tih lijekova dok se liječite lijekom Calquence.

- metotreksat – lijek za liječenje bolesti kao što su reumatoidni artritis, psorijaza i ulcerozni kolitis, koje su uzrokovane nepravilnim radom imunosnog sustava
  - Ovaj lijek treba uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon lijeka Calquence.

Lijekovi koji povećavaju rizik od krvarenja
Calquence Vas može učiniti podložnijim krvarenju. Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja:
- Antitrombocitne lijekove (lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka) kao što su acetilsalicilatna kiselina i klopidogrel
- antikoagulanse (lijekove za razrjeđivanje krvi) kao što su varfarin ili enoksaparin

Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego uzmete Calquence. Naime, Calquence može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom liječenja ni još 2 dana nakon primjene posljednje doze lijeka Calquence. Nije poznato izlučuje li se Calquence u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će Calquence utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako tijekom liječenja lijekom Calquence osjetite omaglicu, slabost ili umor, ne smijete upravljati vozilom ni raditi sa strojevima.

Calquence sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Calquence

Calquence Vam može propisati samo liječnik koji ima iskustva s primjenom lijekova za liječenje raka. Uvijek uzmite Calquence točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ovisno o tome koju vrstu raka imate, Calquence se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka.

Koliko lijeka uzeti
- Uobičajena doza je jedna kapsula (100 mg) dvaput na dan. Doze trebate uzeti u razmaku od približno 12 sati.

Kako uzeti lijek
- Kapsule se moraju progutati cijele s vodom, a uzimaju se svaki dan u približno isto vrijeme.
- Kapsule se ne smiju žvakati, rastapati ni otvarati jer to može promijeniti brzinu kojom lijek dospijeva u tijelo.
- Calquence se može uzimati s hranom ili između obroka.

- Na blisteru možete provjeriti kada ste uzeli prethodnu kapsulu lijeka Calquence. Slike na blisteru pomoći će Vam da uzmete dozu u pravo vrijeme – simbol sunca označava jutarnju dozu, a simbol mjeseca večernju dozu.

Ako uzmete više lijeka Calquence nego što ste trebali
Ako ste uzeli više lijeka Calquence nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu. Sa sobom ponesite kapsule i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti dozu
- Ako je prošlo manje od 3 sata od vremena kad obično uzimate dozu, odmah uzmite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 3 sata od vremena kad obično uzimate dozu, preskočite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Calquence kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah prestanite uzimati Calquence i obratite se liječniku ili otiđite u najbližu hitnu službu ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

Vrlo česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- Krvarenje na različitim mjestima, uključujući kožu, crijeva i mozak. Simptomi mogu biti crna stolica ili krv u stolici, mokraća ružičaste ili smeđe boje, krvarenje iz nosa, nastanak modrica, neočekivano krvarenje, povraćanje ili iskašljavanje krvi, omaglica, slabost, smetenost.
- Infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, slabost ili smetenost, kašalj, nedostatak zraka (upala pluća, koja je **vrlo česta nuspojava** [može se javiti u više od 1 na 10 osoba] ili infekcije gljivicama roda *Aspergillus,* koje su **manje česta nuspojava** [mogu se javiti u do 1 na 100 osoba]).

Česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- ubrzani otkucaji srca, preskakanje otkucaja srca, slabi ili neujednačeni otkucaji srca, omaglica, nesvjestica, nelagoda u prsnom košu ili nedostatak zraka (znakovi poremećaja srčanog ritma koji su poznati i kao fibrilacija atrija i undulacija atrija)
- vrućica, zimica, mučnina, povraćanje, smetenost, nedostatak zraka, napadaji, nepravilni otkucaji srca, tamna ili mutna mokraća, neuobičajen umor ili bol u mišićima ili zglobovima. To mogu biti simptomi sindroma tumorske lize – stanja uzrokovanog brzom razgradnjom stanica raka.

Druge nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- bol u mišićima ili zglobovima
- glavobolja
- osip
- umor, slabost ili nedostatak energije
- mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, zatvor (neučestalo ili otežano pražnjenje crijeva), proljev (česte ili meke stolice)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica, smanjen broj neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica) ili smanjen broj stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi (krvnih pločica ili trombocita)
- visoki krvni tlak
- omaglica
- glavobolja, pritisak u očima, nosu ili području obraza (sinusitis)
- grlobolja i curenje iz nosa (nazofaringitis)
- infekcija gornjih dišnih putova
- infekcija mokraćnih putova (bol ili žarenje pri mokrenju)
- tijekom liječenja lijekom Calquence mogu se razviti nove vrste raka, uključujući rak kože (pogledajte dio 2. „Što morate znati prije nego počnete uzimati Calquence“)
- herpes

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- povišene razine jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) u nalazima krvnih pretraga (kod primjene u kombinaciji s određenim lijekovima za liječenje limfoma plaštenih stanica [MCL])
- bronhitis
- vrućica, zimica, slabost, smetenost, povraćanje i žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica) – to mogu biti znakovi da je hepatitis B (infekcija jetre) ponovno aktivan
- upala pluća (pneumonitis)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- gubitak pamćenja, poteškoće s razmišljanjem, otežano hodanje ili gubitak vida – to mogu biti znakovi ozbiljne moždane infekcije (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)
- limfocitoza (količina limfocita [jedne vrste bijelih krvnih stanica] u krvi koja je veća od uobičajene)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Calquence

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Calquence sadrži
Djelatna tvar je akalabrutinib. Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg akalabrutiniba.

Drugi sastojci su:
- Sadržaj kapsule: mikrokristalična celuloza, bezvodni koloidni silicijev dioksid, djelomično prethodno geliran kukuruzni škrob, magnezijev stearat (E470b) i natrijev škroboglikolat (pogledajte odlomak „Calquence sadrži natrij“ u dijelu 2.)
- Ovojnica kapsule: želatina, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i indigo karmin (E132)
- Tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520) i amonijev hidroksid

Kako Calquence izgleda i sadržaj pakiranja
Calquence je tvrda želatinska kapsula veličine 20 mm sa žutim tijelom i plavom kapicom te oznakom „ACA 100 mg“ otisnutom crnom tintom.

Calquence dolazi u aluminijskim blisterima koji sadrže 6 ili 8 tvrdih kapsula. Jedna kutija sadrži 56 ili 60 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvijā
Tel: +371 67377100

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Calquence 100 mg filmom obložene tablete
akalabrutinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Calquence i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Calquence
3. Kako uzimati Calquence
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Calquence
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Calquence i za što se koristi

Što je Calquence
- Calquence sadrži djelatnu tvar akalabrutinib.
- Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori Brutonove tirozinske kinaze (BTK).

Za što se Calquence koristi
Calquence se koristi za liječenje odraslih osoba s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL).

KLL je rak bijelih krvnih stanica koje se zovu B-limfociti (ili B-stanice). Te su stanice dio imunosnog sustava (obrambenog sustava tijela).

Calquence se koristi za liječenje odraslih osoba s limfomom plaštenih stanica (engl. *mantle cell lymphoma,* MCL).

MCL je vrsta raka krvi koja zahvaća limfne čvorove.

Kako Calquence djeluje
Calquence djeluje tako da blokira BTK, protein u tijelu koji pridonosi rastu i preživljenju stanica raka. Blokiranjem BTK-a Calquence pomaže uništiti stanice raka i može smanjiti njihov broj, čime može usporiti daljnje pogoršanje bolesti.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Calquence djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Calquence

Nemojte uzimati Calquence:
- ako ste alergični na akalabrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego što uzmete Calquence.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Calquence:
- ako ste ikad imali neobične modrice ili krvarenje ili ako uzimate lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ako imate infekciju (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ako ste nedavno imali operaciju ili uskoro morate ići na operaciju. Liječnik će Vam možda prekinuti liječenje lijekom Calquence prije i nakon medicinskog, kirurškog ili stomatološkog zahvata.
- ako ste ikad imali hepatitis B (jetrenu infekciju). Naime, Calquence može dovesti do ponovne aktivacije hepatitisa B, pa će Vaš liječnik pripaziti na znakove povrata te infekcije (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“).
- ako imate ili ste imali nepravilne otkucaje srca (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“)

Obratite se svom liječniku ako Vam se pojavi nova ranica ili promijeni izgled nekog područja na koži jer ste izloženi visokom riziku od razvoja raka kože (pogledajte dio 4.). Koristite sredstva za zaštitu od sunca i redovito si pregledavajte kožu.

Liječnik će Vam prema potrebi provjeravati broj krvnih stanica tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti
Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Calquence
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- antibiotike za liječenje bakterijskih infekcija – kao što je klaritromicin
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija – kao što su posakonazol, itrakonazol i vorikonazol
- ketokonazol – lijek za Cushingov sindrom (bolest kod koje tijelo proizvodi previše hormona koji se zove kortizol)
- lijekove za liječenje HIV infekcije – kao što su indinavir i ritonavir
- lijekove za liječenje hepatitisa C – kao što je telaprevir
- rifampicin – antibiotik za liječenje bakterijskih infekcija (tuberkuloza)
- ergotamin – lijek za liječenje migrene
- konivaptan – lijek za liječenje niske razine natrija u krvi
- metformin – lijek za liječenje visokih razina šećera u krvi
- ciklosporin – lijek za sprječavanje odbacivanja organa
- lijekove za liječenje napadaja ili epilepsije – kao što su karbamazepin i fenitoin
- pimozid – lijek koji se koristi za Touretteov sindrom (stanje koje dovodi do nekontroliranih pokreta te iznenadnog izvikivanja riječi ili ispuštanja zvukova)
- gospinu travu – biljni lijek za liječenje depresije
- teofilin – lijek koji se koristi za piskanje pri disanju, nedostatak zraka i stezanje u prsnom košu
- metotreksat – lijek za liječenje bolesti kao što su reumatoidni artritis, psorijaza i ulcerozni kolitis, koje su uzrokovane nepravilnim radom imunosnog sustava

- Ovaj lijek treba uzeti najmanje 6 sati prije ili nakon lijeka Calquence.

Calquence tablete mogu se uzimati istodobno s lijekovima koji smanjuju količinu želučane kiseline, kao što su antacidi (kalcijev karbonat), blokatori histaminskih H2-receptora (ranitidin i famotidin) i inhibitori protonske pumpe (omeprazol).

Lijekovi koji povećavaju rizik od krvarenja
Calquence Vas može učiniti podložnijim krvarenju. Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate druge lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja:
- Antitrombocitne lijekove (lijekove koji se koriste za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka) kao što su acetilsalicilatna kiselina i klopidogrel
- antikoagulanse (lijekove za razrjeđivanje krvi) kao što su varfarin ili enoksaparin

Trudnoća
Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego uzmete Calquence. Naime, Calquence može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom liječenja ni još 2 dana nakon primjene posljednje doze lijeka Calquence. Nije poznato izlučuje li se Calquence u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nije vjerojatno da će Calquence utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, ako tijekom liječenja lijekom Calquence osjetite omaglicu, slabost ili umor, ne smijete upravljati vozilom ni raditi sa strojevima.

Calquence sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Calquence

Calquence Vam može propisati samo liječnik koji ima iskustva s primjenom lijekova za liječenje raka. Uvijek uzmite Calquence točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ovisno o tome koju vrstu raka imate, Calquence se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka.

Koliko lijeka uzeti
- Uobičajena doza je jedna tableta (100 mg) dvaput na dan. Doze trebate uzeti u razmaku od približno 12 sati.

Kako uzeti lijek
- Tablete se moraju progutati cijele s vodom, a uzimaju se svaki dan u približno isto vrijeme.
- Tablete se ne smiju žvakati, drobiti, rastapati ni lomiti.
- Calquence se može uzimati s hranom ili između obroka.
- Na blisteru možete provjeriti kada ste uzeli prethodnu tabletu lijeka Calquence. Slike na blisteru pomoći će Vam da uzmete dozu u pravo vrijeme – simbol sunca označava jutarnju dozu, a simbol mjeseca večernju dozu.

Ako uzmete više lijeka Calquence nego što ste trebali
Ako ste uzeli više lijeka Calquence nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu. Sa sobom ponesite tablete i ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti dozu
- Ako je prošlo manje od 3 sata od vremena kad obično uzimate dozu, odmah uzmite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 3 sata od vremena kad obično uzimate dozu, preskočite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Calquence kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah prestanite uzimati Calquence i obratite se liječniku ili otiđite u najbližu hitnu službu ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

Vrlo česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- Krvarenje na različitim mjestima, uključujući kožu, crijeva i mozak. Simptomi mogu biti crna stolica ili krv u stolici, mokraća ružičaste ili smeđe boje, krvarenje iz nosa, nastanak modrica, neočekivano krvarenje, povraćanje ili iskašljavanje krvi, omaglica, slabost, smetenost.
- Infekcije. Znakovi mogu uključivati vrućicu, zimicu, slabost ili smetenost, kašalj, nedostatak zraka (upala pluća, koja je **vrlo česta nuspojava** [može se javiti u više od 1 na 10 osoba] ili infekcije gljivicama roda *Aspergillus,* koje su **manje česta nuspojava** [mogu se javiti u do 1 na 100 osoba]).

Česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- ubrzani otkucaji srca, preskakanje otkucaja srca, slabi ili neujednačeni otkucaji srca, omaglica, nesvjestica, nelagoda u prsnom košu ili nedostatak zraka (znakovi poremećaja srčanog ritma koji su poznati i kao fibrilacija atrija i undulacija atrija)
- vrućica, zimica, mučnina, povraćanje, smetenost, nedostatak zraka, napadaji, nepravilni otkucaji srca, tamna ili mutna mokraća, neuobičajen umor ili bol u mišićima ili zglobovima. To mogu biti simptomi sindroma tumorske lize – stanja uzrokovanog brzom razgradnjom stanica raka.

Druge nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- bol u mišićima ili zglobovima
- glavobolja
- osip
- umor, slabost ili nedostatak energije
- mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, zatvor (neučestalo ili otežano pražnjenje crijeva), proljev (česte ili meke stolice)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica, smanjen broj neutrofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica) ili smanjen broj stanica koje pomažu pri zgrušavanju krvi (krvnih pločica ili trombocita)
- visoki krvni tlak
- omaglica
- glavobolja, pritisak u očima, nosu ili području obraza (sinusitis)

- grlobolja i curenje iz nosa (nazofaringitis)
- infekcija gornjih dišnih putova
- infekcija mokraćnih putova (bol ili žarenje pri mokrenju)
- tijekom liječenja lijekom Calquence mogu se razviti nove vrste raka, uključujući rak kože (pogledajte dio 2. „Što morate znati prije nego počnete uzimati Calquence“)
- herpes

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- povišene razine jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze i alanin aminotransferaze) u nalazima krvnih pretraga (kod primjene u kombinaciji s određenim lijekovima za liječenje limfoma plaštenih stanica [MCL])
- bronhitis
- vrućica, zimica, slabost, smetenost, povraćanje i žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica) – to mogu biti znakovi da je hepatitis B (infekcija jetre) ponovno aktivan
- upala pluća (pneumonitis)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- gubitak pamćenja, poteškoće s razmišljanjem, otežano hodanje ili gubitak vida – to mogu biti znakovi ozbiljne moždane infekcije (progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili PML)
- limfocitoza (količina limfocita [jedne vrste bijelih krvnih stanica] u krvi koja je veća od uobičajene)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Calquence

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Calquence sadrži
Djelatna tvar je akalabrutinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg akalabrutiniba (u obliku akalabrutinibmaleata).

Drugi sastojci su:
- Jezgra tablete: manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza (E463) i natrijev stearilfumarat (pogledajte odlomak „Calquence sadrži natrij“ u dijelu 2.).
- Ovojnica tablete: hipromeloza (E464), kopovidon, titanijev dioksid (E171), makrogol, trigliceridi srednje duljine lanca, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Calquence izgleda i sadržaj pakiranja
Calquence je narančasta, ovalna, bikonveksna tableta veličine 7,5 x 13 mm, s utisnutom oznakom „ACA 100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Calquence dolazi u aluminijskim blisterima koji sadrže 8 ili 10 filmom obloženih tableta. Na svakom se blisteru nalaze simboli sunca/mjeseca koji će Vam pomoći da uzmete dozu u pravo vrijeme – simbol sunca označava jutarnju dozu, a simbol mjeseca večernju dozu. I blisteri sa simbolom sunca i oni sa simbolom mjeseca sadrže isti lijek. Jedna kutija sadrži 56 ili 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

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

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

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvijā
Tel: +371 67377100

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu