

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

CALQUENCE[®], 100 mg, film tablete

INN: akalabrutinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg akalabrutiniba (u obliku akalabrutinib-maleata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Narandžasta, 7,5 x 13 mm, ovalna, bikonveksna tableta, sa utisnutim „ACA 100” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek CALQUENCE je u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom indikovano za lečenje prethodno nelečenih odraslih pacijenata s hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL).

Lek CALQUENCE je u monoterapiji indikovano za lečenje odraslih pacijenata s hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL) koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju.

4.2 Doziranje i način primene

Lečenje ovim lekom treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u primeni lekova protiv kancera.

Doziranje

Preporučena doza je 100 mg akalabrutiniba dva puta dnevno (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 200 mg). Za informacije o preporučenom doziranju obinutuzumaba videti informacije o propisivanju leka obinutuzumab.

Interval između primene dve doze iznosi približno 12 sati.

Lečenje lekom CALQUENCE treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodavanje doze

Neželjene reakcije

Preporuke za podešavanje doze leka CALQUENCE u slučaju neželjenih reakcija \geq stepena 3 navedene su u Tabeli 1.

Tabela 1. Preporuke u vezi s podešavanjem doze u slučaju neželjenih reakcija*

Neželjena reakcija	Pojava neželjene reakcije	Modifikacija doze (početna doza = 100 mg približno svakih 12 sati)
Trombocitopenija stepena 3 praćena krvarenjem, trombocitopenija stepena 4 ili neutropenija stepena 4 koja traje duže od 7 dana Nehematološke toksičnosti stepena 3 ili većeg	Prva i druga	Privremeno prekinuti lečenje lekom CALQUENCE Nakon što se toksičnost ublaži do stepena 1 ili početnog nivoa, lečenje lekom CALQUENCE može se nastaviti u dozi od 100 mg približno svakih 12 sati
	Treća	Prekinuti lečenje lekom CALQUENCE Nakon što se toksičnost ublaži do stepena 1 ili početnog nivoa, lečenje lekom CALQUENCE može se nastaviti uz smanjenu učestalost primene, tj. 100 mg dnevno
	Četvrta	Trajno obustaviti lečenje lekom CALQUENCE

*Stepen neželjenih reakcija utvrđen je na osnovu verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

Interakcije

Preporuke za primenu leka CALQUENCE zajedno s inhibitorima ili induktorima CYP3A navedene su u Tabeli 2 (videti odeljak 4.5).

Tabela 2. Upotreba sa inhibitorima ili induktorima CYP3A

	Istovremeno primenjen lek	Preporuke za primenu leka CALQUENCE
Inhibitori CYP3A	Snažan inhibitor CYP3A	Izbegavati istovremenu primenu. Ako će se ovi inhibitori koristiti kratkoročno (kao što su antiinfektivi do sedam dana), treba privremeno prekinuti primenu leka CALQUENCE.
	Umeren inhibitor CYP3A	Nema podešavanja doze. Pacijente koji uzimaju umerene inhibitore CYP3A treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija.
	Slab inhibitor CYP3A	Nema podešavanja doze.
Induktori CYP3A	Snažan induktor CYP3A	Izbegavati istovremenu primenu.

Tablete akalabrutiniba se mogu koristiti istovremeno sa sredstvima za smanjenje želudačne kiseline (inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂-receptora, antacidi), za razliku od kapsula akalabrutiniba za koje se pokazala smanjena resorpcija kada se daju sa sredstvima za smanjenje kiseline (videti odeljak 4.5).

Propuštena doza

Ako pacijent propusti dozu leka CALQUENCE za više od 3 sata, treba ga uputiti da sledeću dozu uzme u uobičajeno vreme. Ne sme se uzeti dvostruka doza leka CALQUENCE kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Specijalne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (uzrasta ≥ 65 godina starosti) (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena posebna klinička ispitivanja kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega. U sklopu kliničkih ispitivanja leka CALQUENCE lečeni su pacijenti s blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 mL/min). Potrebno je održavati odgovarajuću hidrataciju i periodično pratiti vrednost kreatinina u serumu. Lek CALQUENCE se kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) sme primenjivati samo ako korist nadmašuje rizik lečenja i te pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova toksičnosti. Nema podataka o primeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ni pacijenata na dijalizi (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata s blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh A*, *Child-Pugh B* ili vrednost ukupnog bilirubina između 1,5–3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti [GGN] uz bilo koju vrednost AST). Međutim, pacijente s umerenim oštećenjem funkcije jetre treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova toksičnosti. Primena leka CALQUENCE ne preporučuje se kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh C* ili vrednost ukupnog bilirubina $> 3 \times$ GGN uz bilo koju vrednost AST) (videti odeljak 5.2).

Teška bolest srca

Pacijenti s teškom kardiovaskularnom bolešću nisu mogli da učestvuju u kliničkim ispitivanjima leka CALQUENCE.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka CALQUENCE još nisu utvrđene kod dece i adolescenata uzrasta od 0 do 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek CALQUENCE namenjen je za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele sa vodom u približno isto vreme svakog dana, a mogu se uzimati uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljak 4.5). Tablete ne treba žvakati, usitnjavati, rastvarati niti deliti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Krvarenje

Kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su uzimali lek CALQUENCE u monoterapiji ili u kombinaciji s obinutuzumabom zabeležena su značajna krvarenja, uključujući krvarenje u centralnom nervnom sistemu i gastrointestinalno krvarenje, od kojih su neka imala smrtni ishod. Ti događaji su zabeleženi i kod pacijenata sa trombocitopenijom i kod pacijenata bez trombocitopenije. Krvarenja su sveukupno predstavljala manje teške događaje koji su uključivali nastanak modrica i petehija (videti

odeljak 4.8).

Mehanizam događaja krvarenja nije sasvim razjašnjen.

Rizik od krvarenja može biti povećan kod pacijenata koji primaju antitrombotike. kad je njihova istovremena primena medicinski neophodna antitrombotike treba koristiti uz oprez i razmotriti dodatno praćenje zbog mogućih znakova krvarenja. Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smeju se primenjivati istovremeno s lekom CALQUENCE.

Potrebno je razmotriti odnos koristi i rizika privremenog prekida primene leka CALQUENCE tokom najmanje 3 dana pre i posle hirurške intervencije.

Infekcije

Kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su uzimali lek CALQUENCE kao monoterapiju ili u kombinaciji s obinutuzumabom zabeležene su ozbiljne infekcije (bakterijske, virusne ili gljivične), uključujući i događaje sa smrtnim ishodom. Te su se infekcije pretežno javljale bez neutropenije stepena 3 ili 4, dok je neutropenijska infekcija zabeležena kod 1,9% svih pacijenata. Zabeležene su infekcije uzrokovane reaktivacijom virusa hepatitisa B (HBV) i herpes zoster virusa, aspergiloza i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) (videti odeljak 4.8).

Reaktivacija virusa

Kod pacijenata koji su uzimali lek CALQUENCE zabeleženi su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B. Pre početka lečenja lekom CALQUENCE treba utvrditi status infekcije virusom hepatitisa B (HBV). Ako pacijent ima pozitivan serološki nalaz na hepatitis B, pre početka lečenja potrebno je konsultovati specijalistu za lečenje bolesti jetre, a stanje pacijenta pratiti i lečiti u skladu s lokalnim medicinskim standardima kako bi se sprečila reaktivacija hepatitisa B.

Nakon primene leka CALQUENCE kod pacijenata koji su prethodno ili istovremeno primali imunosupresivnu terapiju zabeleženi su slučajevi progresivne multifokalne encefalopatije (PML), uključujući i neke sa smrtnim ishodom. Lekari treba da uzmu u obzir PML tokom diferencijalne dijagnoze kod pacijenata kod kojih je došlo do pojave novih ili pogoršanja postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na PML, treba obaviti odgovarajuće dijagnostičke procene i privremeno prekinuti lečenje lekom CALQUENCE dok se PML ne isključi. U slučaju bilo kakve sumnje, treba razmotriti upućivanje pacijenata neurologu i sprovođenje odgovarajućih dijagnostičkih ispitivanja PML, uključujući snimanje magnetnom rezonancom (MR), po mogućnosti s kontrastnim sredstvom, ispitivanje cerebrospinalne tečnosti na prisustvo DNK JC virusa i ponovljene neurološke analize.

Treba razmotriti uvođenje profilakse u skladu sa standardnim lečenjem pacijenata s povećanim rizikom od oportunističkih infekcija. Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije i po potrebi im uvesti odgovarajuću terapiju.

Citopenije

Kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su uzimali lek CALQUENCE kao monoterapiju ili u kombinaciji s obinutuzumabom tokom lečenja su se razvile citopenije stepena 3 ili 4, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Potrebno je kontrolisati kompletnu krvnu sliku u skladu sa medicinskim indikacijama (videti odeljak 4.8).

Drugi primarni maligniteti

Kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su uzimali lek CALQUENCE kao monoterapiju ili u kombinaciji s obinutuzumabom zabeleženi su drugi primarni maligniteti, uključujući kancer kože i druge oblike karcinoma. Kanceri kože su često prijavljivani. Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave kancera kože i savetovati im da izbegavaju izlaganje suncu (videti odeljak 4.8).

Atrijalna fibrilacija

Kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su uzimali lek CALQUENCE kao monoterapiju ili u kombinaciji s obinutuzumabom zabeležene su atrijalna fibrilacija/fluktuacija. Pacijente treba pratiti zbog moguće pojave simptoma atrijalne fibrilacije i fluktuacije (npr. palpitacija, vrtoglavica, sinkope, bolovi u grudnom košu, dispneja) i po potrebi uraditi EKG (videti odeljke 4.5 i 4.2). Kod pacijenata kod kojih se tokom lečenja lekom CALQUENCE razvije atrijalna fibrilacija treba izvršiti detaljnu procenu rizika od nastanka tromboembolijske bolesti. Kod pacijenata s velikom riziku od tromboembolijske bolesti treba razmotriti strogo kontrolisano lečenje antikoagulansima i zamenu leka CALQUENCE.

Drugi lekovi

Istovremena primena leka CALQUENCE sa snažnim inhibitorima CYP3A može povećati izloženost akalabrutinibu, a time i rizik od toksičnosti. S druge strane, istovremena primena induktora CYP3A može smanjiti izloženost akalabrutinibu, što za posledicu ima rizik od nedostatka efikasnosti. Treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima CYP3A. Ako će se ti inhibitori koristiti kratkoročno (npr. za lečenje infekcije tokom perioda od najviše sedam dana), lečenje lekom CALQUENCE treba privremeno prekinuti. Ako se primenjuje umeren inhibitor CYP3A, pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova toksičnosti (videti odeljke 4.2 i 4.5). Istovremenu primenu sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbegavati zbog rizika od nedostatka efikasnosti.

Lek CALQUENCE sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit primarno se metabolišu posredstvom enzima 3A4 citohroma P450 (CYP3A4) i oba su supstrati P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju kancera dojke na lečenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Aktivne supstance koje mogu da povećaju koncentraciju akalabrutiniba u plazmi

CYP3A/P-gp inhibitori

Istovremena primena sa snažnim inhibitorom CYP3A/P-gp-a (200 mg itrakonazola jednom dnevno tokom perioda od 5 dana) povećala je C_{max} i PIK akalabrutiniba 3,9 puta odnosno 5,0 puta kod zdravih ispitanika (N = 17).

Treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim inhibitorima CYP3A/P-gp. Ako će se snažni inhibitori CYP3A/P-gp (npr. ketokonazol, konivaptan, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) primenjivati kratkoročno, lečenje lekom CALQUENCE treba privremeno prekinuti (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena sa umerenim inhibitorima CYP3A (flukonazol od 400 mg kao jedna doza ili isavukonazol od 200 mg kao ponovljena doza tokom 5 dana) kod zdravih ispitanika dovela je do povećanja vrednosti C_{max} i PIK akalabrutiniba za 1,4 puta do 2 puta, dok su C_{max} i PIK aktivnog metabolita ACP-5862 bile smanjene od 0,65 puta do 0,88 puta u odnosu na monoterapiju akalabrutinibom. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se akalabrutinib primenjuje u kombinaciji sa umerenim inhibitorima CYP3A. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.2).

Aktivne supstance koje mogu da smanje koncentraciju akalabrutiniba u plazmi

CYP3A induktori

Kod zdravih ispitanika (N = 24) istovremena primena snažnog induktora CYP3A (600 mg rifampicina jednom dnevno tokom perioda od 9 dana) smanjila je C_{max} akalabrutiniba za 68%, a vrednost PIK za 77%.

Treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim induktorima aktivnosti CYP3A (npr. fenitoinom, rifampicinom, karbamazepinom). Treba izbegavati istovremeno lečenje kantarionom koji može dovesti do nepredvidivih smanjenja koncentracija akalabrutiniba u plazmi.

Lekovi koji smanjuju količinu želudačne kiseline

Nisu zabeležene klinički značajne razlike u farmakokinetici akalabrutiniba kada je tableta akalabrutiniba od 100 mg korišćena istovremeno sa inhibitorom protonske pumpe (rabeprazol 20 mg dva puta dnevno 3 dana). Tablete akalabrutiniba se mogu primenjivati istovremeno sa sredstvima za smanjenje želudačne kiseline (inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂-receptora, antacidi), za razliku od kapsula akalabrutiniba za koje se pokazala smanjena resorpcija kada se daju sa sredstvima za smanjenje kiseline.

Aktivne supstance kojima lek CALQUENCE može da promeni koncentracije u plazmi

CYP3A supstrati

Na osnovu podataka prikupljenih *in vitro* ne može se isključiti mogućnost da je akalabrutinib inhibitor CYP3A4 u crevima i da može povećati izloženost supstratima CYP3A4 osetljivim na crevni metabolizam putem enzima CYP3A. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni akalabrutiniba sa supstratima CYP3A4 uskog terapijskog raspona koji se primenjuju peroralno (npr. ciklosporinom, ergotaminom, pimoizidom).

Dejstvo akalabrutiniba na CYP1A2 supstrate

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da akalabrutinib indukuje CYP1A2. Istovremena primena akalabrutiniba sa supstratima CYP1A2 (npr. teofilinom, kofeinom) može smanjiti izloženost tim lekovima.

Dejstvo akalabrutiniba i njegovog aktivnog metabolita (ACP-5862) na sisteme prenosa lekova

Akalabrutinib može da poveća izloženost istovremeno primenjenim supstratima BCRP (npr. metotreksatu) inhibiranjem BCRP u crevima (videti odeljak 5.2). Kako bi se minimizirala mogućnost interakcije u probavnom sistemu, oralne supstrate BCRP uskog terapijskog raspona, poput metotreksata, treba uzeti najmanje 6 sati pre ili nakon akalabrutiniba.

ACP-5862 može povećati izloženost istovremeno primenjenim supstratima MATE1 (npr. metforminu) inhibiranjem MATE1 (videti odeljak 5.2). Pacijente koji uz lek CALQUENCE uzimaju i lekove čija raspoloživost zavisi od MATE1 (npr. metformin) treba pratiti zbog mogućih znakova promenjene podnošljivosti usled povećane izloženosti istovremeno primenjenom leku.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama koje su u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok uzimaju lek CALQUENCE.

Trudnoća

Nema podataka o primeni akalabrutiniba kod trudnica ili su ti podaci ograničeni. Prema nalazima iz ispitivanja na životinjama, izlaganje akalabrutinibu tokom trudnoće može predstavljati rizik za plod. Kod pacova je primećena distocija (otežan ili dugotrajan okot), a primena na gravidnim ženkama zečeva bila je povezana sa smanjenim rastom ploda (videti odeljak 5.3).

Lek CALQUENCE ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim u slučajevima kad kliničko stanje žene zahteva lečenje akalabrutinibom.

Dojenje

Nije poznato da li se akalabrutinib izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Nema podataka o dejstvu akalabrutiniba na odojče ili na proizvodnju mleka. Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit bili su prisutni u mleku ženki pacova u laktaciji. Ne može se isključiti rizik za odojče. Dojiljama se savetuje da ne doje tokom lečenja i još 2 dana nakon primene poslednje doze leka CALQUENCE.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu leka CALQUENCE na plodnost kod ljudi. U pretkliničkim ispitivanjima akalabrutiniba na mužjacima i ženkama pacova nisu primećena štetna dejstva na parametre plodnosti (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek CALQUENCE nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, tokom lečenja akalabrutinibom prijavljeni su umor i vrtoglavica, pa pacijentima koji primete te simptome treba savetovati da ne upravljaju vozilima i niti rukuju mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Od 1040 pacijenata lečenih lekom CALQUENCE kao monoterapijom najčešće ($\geq 20\%$) prijavljene neželjene reakcije na lek bilo kog stepena bile su infekcija (66,7%), glavobolja (37,8%), dijareja (36,7%), nastanak modrica (34,1%), bol u mišićima i kostima (33,1%), mučnina (21,7%), umor (21,3%), kašalj (21%) i osip (20,3%). Najčešće ($\geq 5\%$) prijavljene neželjene reakcije na lek stepena ≥ 3 bile su infekcija (17,6%), leukopenija (14,3%), neutropenija (14,2%) i anemija (7,8%).

Od 223 pacijenta lečena lekom CALQUENCE u kombinovanoj terapiji najčešće ($\geq 20\%$) prijavljene neželjene reakcije na lek bilo kog stepena bile su infekcija (74%), bol u mišićima i kostima (44,8%), dijareja (43,9%), glavobolja (43%), leukopenija (31,8%), neutropenija (31,8%), kašalj (30,5%), umor (30,5%), artralgiya (26,9%), mučnina (26,9%), vrtoglavica (23,8%) i konstipacija (20,2%). Najčešće prijavljivane ($\geq 5\%$) neželjene reakcije na lek stepena ≥ 3 bile su leukopenija (30%), neutropenija (30%), infekcija (21,5%), trombocitopenija (9%) i anemija (5,8%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije utvrđene su u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su uzimali lek CALQUENCE za lečenje hematoloških maligniteta. Medijana trajanja lečenja lekom CALQUENCE u objedinjenom skupu podataka bila je 26,2 meseca.

Neželjene reakcije na lekove navedene su prema klasi sistema organa (SOC) u rečniku medicinske terminologije MedDRA. U svakoj klasi sistema organa neželjene reakcije su razvrstane prema

učestalosti, tako da se prvo navode najčešće. Pored toga, odgovarajuća kategorija po učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek definiše se kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($> 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije predstavljene su po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 3. Neželjene reakcije na lek* kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su lečeni akalabrutinibom u monoterapiji (n = 1040)

MedDRA klasa sistema organa	MedDRA termin	Ukupna učestalost (svi stepeni CTCAE)	Učestalost 3. ili višeg stepena CTCAE [†]
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta	Veoma često (22%)	0,8%
	Sinuzitis	Veoma često (10,7%)	0,3%
	Pneumonija	Često (8,7%)	5,1%
	Infekcija urinarnog trakta	Često (8,5%)	1,5%
	Nazofaringitis	Često (7,4%)	0%
	Bronhitis	Često (7,6%)	0,3%
	Infekcije virusom herpesa [†]	Često (5,9%)	0,7%
	Infekcije gljivicama roda Aspergillus [†]	Povremena (0,5%)	0,4%
	Reaktivacija virusa hepatitis B	Povremena (0,1%)	0,1%
Benigne, maligne i neodređene neoplazme	Drugi primarni malignitet [†]	Veoma česta (12,2%)	4,1%
	Nemelanomski malignitet kože [†]	Česta (6,6%)	0,5%
	Drugi primarni malignitet osim nemelanomskog maligniteta kože [†]	Česta (6,5%)	3,8%
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija [†]	Veoma česta (15,7%)	14,2%
	Anemija [†]	Veoma česta (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenija [†]	Česta (8,9%)	4,8%
	Limfocitoza	Povremena (0,3%)	0,2%
Poremećaji metabolizma i ishrane	Sindrom lize tumora [±]	Povremena (0,5%)	0,4%
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma česta (37,8%)	1,1%
	Vrtoglavica	Veoma česta (13,4%)	0,2%
Srčani poremećaji	Atrijalna fibrilacija/treperenje [†]	Česta (4,4%)	1,3%
Vaskularni poremećaji	Pojava modrica [†]	Veoma česta (34,1%)	0%
	Kontuzija	Veoma česta (21,7%)	0%
	Petehije	Veoma česta (10,7%)	0%
	Ekhimoze	Česta (6,3%)	0%

	Krvarenje/hematom [†]	Veoma česta (12,6%)	1,8%
	Gastrointestinalno krvarenje	Česta (2,3%)	0,6%
	Intrakranijalno krvarenje	Česta (1%)	0,5%
	Hipertenzija [†]	Često (7,6%)	3,5%
	Epistaksa	Česta (7%)	0,3%
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma česta (36,7%)	2,6%
	Mučnina	Veoma česta (21,7%)	1,2%
	Zatvor	Veoma česta (14,5%)	0,1%
	Povraćanje	Veoma česta (13,3%)	0,9%
	Bol u trbuhu [†]	Veoma česta (12,5%)	1%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip [†]	Veoma česta (20,3%)	0,6%
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol [†]	Veoma česta (33,1%)	1,5%
	Artralgija	Veoma česta (19,1%)	0,7%
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	Umor	Veoma česta (21,3%)	1,7%
	Astenija	Česta (5,3%)	0,8%
Ispitivanja[¶] (nalazi na osnovu rezultata testova)	Smanjenje vrednosti hemoglobina [§]	Veoma česta (42,6%)	10,1%
	Smanjen apsolutni broj neutrofila [§]	Veoma česta (41,8%)	20,7%
	Smanjen broj trombocita [§]	Veoma česta (31,1%)	6,9%

* Prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer (NCI CTCAE).

[†]Zbirni termin koji uključuje više neželjenih reakcija na lek.

± Zabeležen je jedan slučaj sindroma lize tumora uzrokovanog lekom u grupi lečenoj akalabrutinibom u ispitivanju ASCEND.

§ Odnosi se na incidencu laboratorijskih nalaza, a ne prijavljenih neželjenih reakcija.

¶ Navedeno kao stepen prema CTCAE kriterijumima.

Tabela 4. Neželjene reakcije na lek* kod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su lečeni akalabrutinibom u kombinovanoj terapiji (n = 223)

MedDRA klasa sistema organa	MedDRA termin	Ukupna učestalost (svi stepeni CTCAE)	Učestalost 3. ili višeg stepena CTCAE
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg dela respiratornog trakta	Veoma često (31,4%)	1,8%
	Sinuzitis	Veoma često (15,2%)	0,4%
	Nazofaringitis	Veoma često (13,5%)	0,4%
	Infekcija urinarnog trakta	Veoma često (13%)	0,9%
	Pneumonija	Veoma često (10,8%)	5,4%
	Bronhitis	Često (9,9%)	0%

	Infekcije virusom herpesa [†]	Često (6,7%)	1,3%
	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	Povremeno (0,4%)	0,4%
	Reaktivacija virusa hepatitis B	Povremeno (0,9%)	0,1%
	Infekcije gljivicama roda <i>Aspergillus</i> [†]	Veoma retko (0%)	0%
Benigne, maligne i neodređene neoplazme	Drugi primarni malignitet [†]	Veoma često (13%)	4,0%
	Nemelanomski malignitet kože [†]	Često (7,6%)	0,4%
	Drugi primarni malignitet osim nemelanomskog maligniteta kože [†]	Često (6,3%)	3,6%
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija [†]	Veoma često (31,8%)	30%
	Trombocitopenija [†]	Veoma često (13,9%)	9%
	Anemija [†]	Veoma često (11,7%)	5,8%
	Limfocitoza	Povremeno (0,4%)	0,4%
Poremećaji metabolizma i ishrane	Sindrom lize tumora [±]	Povremeno (1,8%)	1,3%
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često (43%)	0,9%
	Vrtoglavica	Veoma često (23,8%)	0%
Srčani poremećaji	Atrijalna fibrilacija/fluktuacija [†]	Često (3,1%)	0,9%
Vaskularni poremećaji	Pojava modrica [†]	Veoma često (38,6%)	0%
	Kontuzija	Veoma često (27,4%)	0%
	Petehije	Veoma česta (11,2%)	0%
	Ekhimoze	Često (3,1%)	0%
	Krvarenje/hematom [†]	Veoma često (17,5%)	1,3%
Gastrointestinalno krvarenje	Često (3,6%)	0,9%	
Intrakranijalno krvarenje	Povremeno (0,9%)	0%	
	Hipertenzija [†]	Veoma često (13,5%)	3,6%
	Epistaksa	Često (8,5%)	0%
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Veoma često (43,9%)	4,5%
	Mučnina	Veoma često (26,9%)	0%
	Konstipacija	Veoma često (20,2%)	0%
	Povraćanje	Veoma često (19,3%)	0,9%
	Bol u trbuhu [†]	Veoma često (14,8%)	1,3%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip [†]	Veoma često (30,9%)	1,8%
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mišićno-koštana bol [†]	Veoma često (44,8%)	2,2%
	Artralgija	Veoma često (26,9%)	1,3%

Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	Umor	Veoma često (30,5%)	1,8%
	Astenija	Često (7,6%)	0,4%
Ispitivanja[¶] (nalazi na osnovu rezultata testova)	Smanjen apsolutni broj neutrofila [§]	Veoma često (57,4%)	35%
	Smanjen broj trombocita [§]	Veoma često (46,2%)	10,8%
	Smanjenje vrednosti hemoglobina [§]	Veoma često (43,9%)	9%

* Prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene događaje Nacionalnog instituta za karcinom (NCI CTCAE).

† Zbirni termin koji uključuje više neželjenih reakcija na lek.

± Zabeležen je jedan slučaj sindroma lize tumora uzrokovanog lekom u grupi lečenoj akalabrutinibom u ispitivanju ASCEND.

§ Odnosi se na incidencu laboratorijskih nalaza, a ne prijavljenih neželjenih reakcija.

¶ Navedeno kao stepen prema CTCAE kriterijumima.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prekid lečenja i smanjenje doze zbog neželjenih reakcija

Od 1040 pacijenata lečenih lekom CALQUENCE kao monoterapijom, kod 9,3% pacijenata je prijavljen prekid lečenja zbog neželjenih reakcija. One su najčešće uključivale pneumoniju, trombocitopeniju i dijareju. Smanjenja doze zbog neželjenih reakcija zabeležena su kod 4,2% pacijenata. One su najčešće uključivale reaktivaciju hepatitisa B, sepsu i dijareju.

Od 223 pacijenta lečenih lekom CALQUENCE u kombinovanoj terapiji, kod 10,8% pacijenata je prijavljen prekid lečenja zbog neželjenih reakcija. One su najčešće uključivale pneumoniju, trombocitopeniju i dijareju. Smanjenja doze zbog neželjenih reakcija zabeležena su kod 6,7% pacijenata. One su najčešće uključivale neutropeniju, dijareju i povraćanje.

Stariji pacijenti

Od 1040 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima leka CALQUENCE u monoterapiji, njih 41% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 22% imalo 75 ili više godina. Nisu zabeležene klinički značajne razlike u bezbednosti ili efikasnosti leka između pacijenata starosti ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Od 223 pacijenta koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima leka CALQUENCE u kombinaciji sa obinutuzumabom, njih 47% bilo je starije od 65 godina i mlađe od 75 godina, dok je njih 26% imalo 75 ili više godina. Nisu zabeležene klinički značajne razlike u bezbednosti ili efikasnosti leka između pacijenata starosti ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje akalabrutinibom i nisu utvrđeni simptomi predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijente treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma neželjenih reakcija, i uvesti odgovarajuću simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori *Bruton*-ove tirozinske kinaze (BTK),
ATC šifra: L01EL02.

Mehanizam dejstva

Akalabrutinib je selektivan inhibitor *Bruton*-ove tirozinske kinaze (BTK). BTK je molekul koji učestvuje u signalizaciji putem B-ćelijskih antigenskih receptora i citokinskih receptora. U B-ćelijama, signalizacija u kojoj učestvuje BTK zaslužna je za preživljavanje i proliferaciju B-ćelija i neophodna je za ćelijsku adheziju, migraciju i hemotaksu.

Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit, ACP-5862, kovalentnom vezom se vezuju za cisteinski ostatak na aktivnom mestu BTK i tako dovode do ireverzibilne inaktivacije BTK uz minimalnu interakciju s elementima izvan ciljnog mesta.

Farmakodinamska dejstva

Kod pacijenata sa malignitetima B-ćelija koji su uzimali dozu akalabrutiniba od 100 mg dva puta dnevno, medijana zauzetosti BTK aktivnih mesta u stanju dinamičke ravnoteže, koja je iznosila $\geq 95\%$ u perifernoj krvi, održala se tokom perioda od 12 sati, a rezultat toga bila je inaktivacija BTK tokom celog preporučenog intervala doziranja.

Elektrofiziologija srca

Dejstvo akalabrutiniba na QTc interval ocenjivalo se kod 46 zdravih muškaraca i žena u randomizovanom, dvostruko slepom, detaljnom ispitivanju dejstava na QT interval u kojem su se koristili placebo i pozitivne kontrole. Kad se primenjivao u suprat terapijskim dozama koje su bile četverostruko veće od maksimalne preporučene doze, lek CALQUENCE nije produžio QT/QTc interval u klinički značajnoj meri (na primer nisu dostignute vrednosti od 10 ms ili manje) (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.3).

Klinička efikasnost i bezbednost

Pacijenti sa prethodno nelečenom HLL

Bezbednost i efikasnost leka CALQUENCE kod prethodno nelečene HLL procenjujane su u randomizovanom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ELEVATE-TN) koje je obuhvatilo 535 pacijenata. Pacijenti su uzimali lek CALQUENCE plus obinutuzumab, lek CALQUENCE u monoterapiji ili obinutuzumab plus hlorambucil. U ispitivanje ELEVATE-TN bili su uključeni pacijenti starosti 65 ili više godina i oni od 18 do 65 godina s drugim istovremenim medicinskim stanjima, njih 27,9% imalo je CrCl <60 mL/min. Među pacijentima mlađim od 65 godina, 16,1% je imalo medijanu CIRS-G skora od 8. Pacijenti uključeni u ispitivanje mogli su da primaju

antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli da učestvuju pacijenti kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1 : 1 : 1 u jednu od 3 grupe kako bi uzimali lek

- Lek CALQUENCE plus obinutuzumab (CALQUENCE +G): lek CALQUENCE je primenjivan u dozi od 100 mg dva puta dnevno od 1. dana 1. ciklusa, pa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Obinutuzumab je primenjivan od 1. dana 2. ciklusa tokom maksimalno 6 ciklusa lečenja. Obinutuzumab je primenjivan u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana), a zatim 8. i 15. dana 2. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 3–7. ciklusa lečenja. Svaki ciklus je trajao 28 dana.
- Lek CALQUENCE u monoterapiji: lek CALQUENCE je primenjivan u dozi od 100 mg dva puta dnevno sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.
- Obinutuzumab plus hlorambucil (GClb): Obinutuzumab i hlorambucil primenjivani su tokom maksimalno 6 ciklusa lečenja. Obinutuzumab je primenjivan u dozi od 1000 mg 1. i 2. dana (100 mg 1. dana i 900 mg 2. dana), a zatim 8. i 15. dana 1. ciklusa, a zatim u dozi od 1000 mg 1. dana 2–6. ciklusa lečenja. Hlorambucil je primenjivan u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana 1–6. ciklusa lečenja. Svaki ciklus je trajao 28 dana.

Pacijenti su bili stratifikovani prema statusu delecije 17p (prisutna naspram odsutna), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 naspram 2) i geografskom regionu (Severna Amerika i Zapadna Evropa u odnosu na ostale). Nakon potvrđene progresije bolesti 45 pacijenata koji su bili randomizovani u grupu koja je primala GClb prešlo je na lek CALQUENCE u monoterapiji. U Tabeli 5 sažeto su prikazane početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti u ispitivanoj populaciji.

Tabela 5. Početne karakteristike pacijenata s prethodno nelečenim HLL (ELEVATE-TN)

Karakteristika	lek CALQUENCE plus obinutuzumab N = 179	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 179	Obinutuzumab plus hlorambucil (n = 177)
Starost, godine; medijana (raspon)	70 (41 – 88)	70 (44 – 87)	71 (46 – 91)
Muškarci; %	62	62	59,9
Pripadnici bele rase; %	91,6	95	93,2
Funkcionalni status ECOG 0–1; %	94,4	92,2	94,4
Medijana vremena od dijagnoze (meseći)	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
TP53 mutacija	11,7	10,6	11,9
Nemutiran IGHV	57,5	66,5	65,5
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	16,2	17,3	18,1
Stadijum 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

Primarni parametar praćenja bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u grupi koja je uzimala lek CALQUENCE +G u odnosu na onu koja je uzimala GClb prema oceni nezavisnog odbora za ocenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC) na osnovu

kriterijuma Međunarodne radne grupe za hroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL*) iz 2008. godine, uzimajući u obzir obrazloženje za limfocitozu povezanu s lečenjem (Cheson, 2012). Uz medijanu od 28,3 meseca praćenja, rezultati za PFS prema oceni IRC ukazali su na 90% statistički značajno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti za prethodno nelečene pacijente sa HLL u grupi koja je uzimala lek CALQUENCE+G u poređenju sa grupom koja je primala GClb. Rezultati za efikasnost prikazani su u tabeli 6.

Tabela 6. Rezultati za efikasnost prema oceni Nezavisnog odbora za ocenu kod pacijenata sa HLL (ELEVATE-TN)

	Lek CALQUENCE plus obinutuzumab N = 179	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 179	Obinutuzumab plus hlorambucil (n = 177)
Preživljavanje bez progresije bolesti*			
Broj događaja (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Smrtni slučajevi (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medijana (95% CI), meseci	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR† (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
P-vrednost	<0,0001	<0,0001	-
24-mesečna procena, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Ukupno preživljavanje^a			
Smrtni slučajevi (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazard ratio (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-vrednost	<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 = hazard ratio; NR (engl. *not reached*) = nije postignuto; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; CRi (engl. *complete response with incomplete blood count recovery*) = potpun odgovor uz nepotpun oporavak broja krvnih zrnaca; nPR (engl. *nodular partial response*) = delimičan odgovor u limfnim čvorovima; ORR (engl. *overall response rate*) = stopa ukupnog odgovora; PR (engl. *partial response*) = delimičan odgovor.

* Prema proceni IRC

† Na osnovu stratifikovanog Cox-ovog modela proporcionalnih rizika

^a Medijana ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) nije postignuta ni u jednoj od lečenih grupa.

Rezultati za PFS za lek CALQUENCE u kombinaciji s obinutuzumabom ili bez njega bili su dosledni u svim podgrupama pacijenata, uključujući one s visokorizičnim karakteristikama. U visokorizičnoj populaciji sa HLL (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena TP53 ili nemutiran IGHV), HR za PFS za lek CALQUENCE u kombinaciji s obinutuzumabom ili bez njega u odnosu na obinutuzumab plus hlorambucil iznosio je 0,08 [95% CI \ (0,04; 0,15)] odnosno 0,13 [95% CI \ (0,08; 0,21)].

Tabela 7. Analiza PFS u podgrupama (ispitivanje ELEVATE-TN)

	Monoterapija lekom CALQUENCE			Lek CALQUENCE +G		
	N	Stopa	95% CI	N	Stopa	95% CI

		rizika			rizika	
Svi ispitanici	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P						
Da	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
TP53 mutacija						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P odnosno TP53 mutacija						
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)
IGHV mutacija						
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)
Del 11q						
Da	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
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)

Što se tiče podataka o dugoročnoj primeni, medijana praćenja bila je 58,2 meseca za grupu koja je uzimala lek CALQUENCE +G, 58,1 mesec za grupu koja je uzimala lek CALQUENCE i 58,2 meseca za grupu koja je uzimala GClb. Medijana PFS koje je procenio istraživač nije postignuta za lek CALQUENCE +G i monoterapiju lekom CALQUENCE, dok je u grupi koja je primala GClb bila 27,8 meseci. U vreme najnovijeg preseka podataka, ukupno 72 pacijenta (40,7%) koji su originalno randomizovani da primaju GClb prešla su na monoterapiju lekom CALQUENCE. Medijana ukupnog preživljavanja nije postignuta ni u jednoj grupi, uz ukupno 76 smrti: 18 (10,1%) u grupi koja je uzimala CALQUENCE +G, 30 (16,8%) u grupi koja je uzimala monoterapiju lekom CALQUENCE i 28 (15,8%) u grupi koja je uzimala GClb.

Tabela 8. Rezultati za efikasnost prema oceni istraživača kod pacijenata sa HLL (ELEVATE-TN)

	Lek CALQUENCE plus obinutuzumab N = 179	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 179	Obinutuzumab plus hlorambucil (n = 177)
Preživljavanje bez progresije bolesti			
Broj događaja (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Smrtni slučajevi (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medijana (95% CI), meseci	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Ukupno preživljavanje			

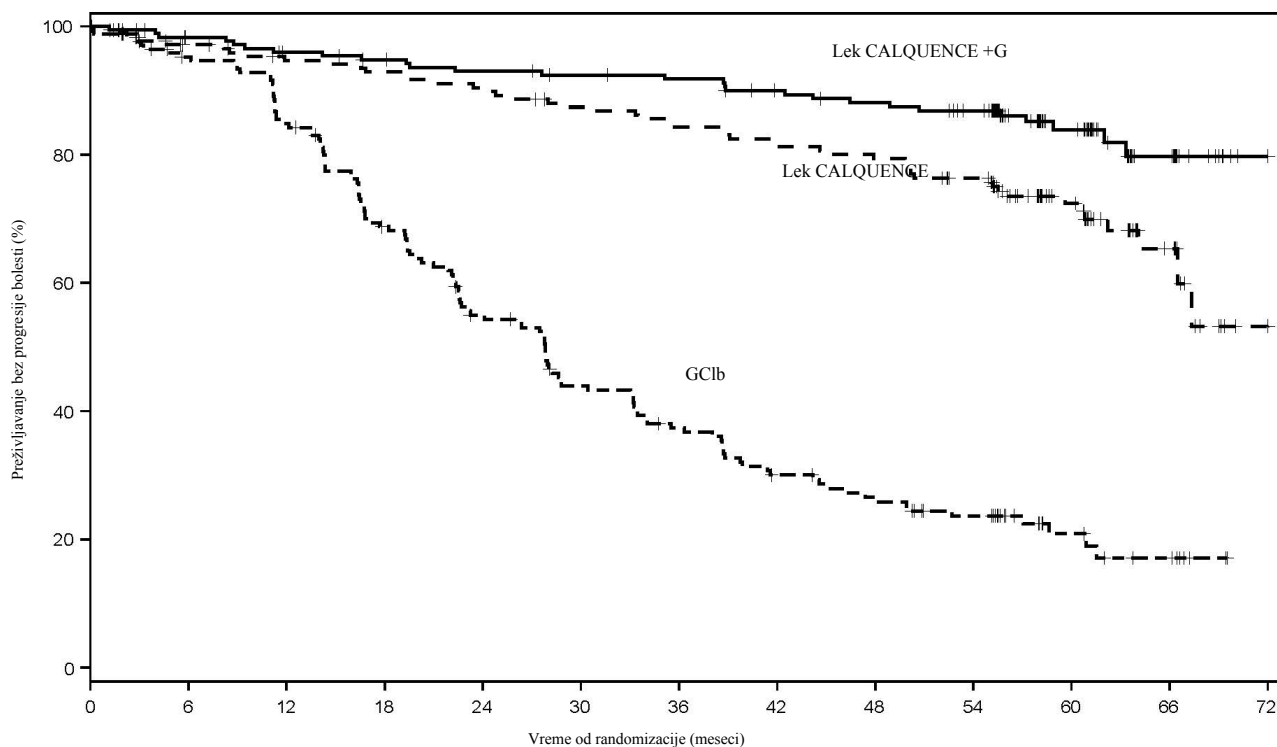
	Lek CALQUENCE plus obinutuzumab N = 179	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 179	Obinutuzumab plus hlorambucil (n = 177)
Smrtni slučajevi (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard ratio (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI = interval pouzdanosti; HR = hazard ratio; NR = nije postignuto

* interval pouzdanosti od 95% na osnovu Kaplan-Meier-ove procene.

† Procena zasnovana na stratifikovanom Cox-ovom modelu proporcionalnih rizika za hazard ratio (95% CI) stratifikovanog statusom delecije 17p (da naspram ne)

Slika 1. Kaplan-Mejerova kriva za PFS prema oceni istraživača kod pacijenata sa HLL (ELEVATE-TN) (populacija predviđena za lečenje)



Meseci	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
Lek 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
Lek 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

Pacijenti sa HLL koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju

Bezbednost i efikasnost leka CALQUENCE kod relapsne ili refraktorne HLL ocenjivane su u randomizovanom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (ASCEND) kod 310 pacijenata koji su primili najmanje jednu prethodnu terapiju koja nije uključivala inhibitore BCL-2 ili inhibitore B-ćelijskog receptora. Pacijenti su uzimali lek CALQUENCE u monoterapiji ili idelalisib plus rituksimab odnosno bendamustin plus rituksimab prema izboru istraživača. Pacijenti uključeni u ispitivanje mogli su da primaju antitrombotike. U ispitivanju nisu mogli da učestvuju pacijenti kojima je bila potrebna antikoagulacija varfarinom ili ekvivalentnim antagonistima vitamina K.

Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1 : 1 za primanje jedne od sledećih terapija:

- Lek CALQUENCE u dozi od 100 mg dva puta dnevno sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti ili
- Izbor istraživača:

- Idelalisib u dozi od 150 mg dva puta dnevno u kombinaciji s rituksimabom, koji je primenjen u dozi od 375 mg/m² i.v. 1. dana prvog ciklusa, nakon čega se primenjuju 4 doze od 500 mg/m² i.v. svake 2 nedelje i još 3 doze svake 4 nedelje, što je činilo ukupno 8 infuzija
- Bendamustin u dozi od 70 mg/m² (1. i 2. dana svakog 28.-dnevnog ciklusa) u kombinaciji s rituksimabom (375 mg/m²/500 mg/m²) 1. dana svakog 28.-dnevnog ciklusa tokom najviše 6 ciklusa

Pacijenti su bili stratifikovani prema statusu delecije 17p (prisutna naspram odsutna), funkcionalnom ECOG statusu (0 ili 1 u odnosu na 2) i broju prethodnih terapija (1–3 u odnosu na ≥ 4). Nakon potvrđene progresije bolesti 35 pacijenata koji su bili randomizovani za primanje idelalisiba plus rituksimaba ili bendamustina plus rituksimab prema izboru istraživača prešlo je na lek CALQUENCE. U tabeli 9 objedinjeno su prikazane početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti u studijskoj populaciji.

Tabela 9. Početne karakteristike pacijenata sa HLL (ASCEND)

Karakteristika	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 155	Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru istraživača N = 155
Starost, godine; medijana (raspon)	68 (32–89)	67 (34–90)
Muškarci; %	69,7	64,5
Pripadnici bele rase; %	93,5	91,0
Funkcionalni status ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medijana vremena od dijagnoze (meseci)	85,3	79,0
Velika tumorska masa uz limfne čvorove ≥ 5 cm, %	49,0	48,4
Medijana broja prethodnih terapija za HLL (raspon)	1 (1 – 8)	2 (1 – 10)
Broj prethodnih terapija za HLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Citogenetska kategorija/FISH; %		
Delecija 17p	18,1	13,5
Delecija 11q	25,2	28,4
TP53 mutacija	25,2	21,9
Nemutiran IGHV	76,1	80,6
Složen kariotip (≥ 3 aberacije)	32,3	29,7
Stadijum 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

Primarni parametar praćenja bio je PFS prema oceni Nezavisnog odbora za ocenu IWCLL kriterijuma iz 2008. godine, uzimajući u obzir obrazloženje za limfocitozu povezanu s lečenjem (Cheson, 2012). Nakon medijane praćenja od 16,1 meseca, PFS u grupi lečenoj lekom CALQUENCE ukazao je na

statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti za 69%. Rezultati za efikasnost prikazani su u tabeli 10. Na slici 2 prikazana je *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS.

Tabela 10. Rezultati za efikasnost prema oceni Nezavisnog odbora za ocenu kod pacijenata sa HLL (ASCEND)

	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 155	Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru istraživača N = 155
Preživljavanje bez progresije bolesti*		
Broj događaja (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Smrtni slučajevi (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medijana (95% CI), meseci	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-vrednost	<0,0001	
15-mesečna procena, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Ukupno preživljavanje^a		
Smrtni slučajevi (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Stopa rizika (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-vrednost	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Trajanje odgovora (DoR)		
Medijana (95% CI), meseci	NR	13,6 (11,9, NR)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; HR (engl. *hazard ratio*); NR (engl. *not reached*) = nije postignuto; CR (engl. *complete response*) = potpun odgovor; CRi (engl. *complete response with incomplete blood count recovery*) = potpun odgovor uz nepotpun oporavak broja krvnih zrnaca; nPR (engl. *nodular partial response*) = delimičan odgovor u limfnim čvorovima; ORR (engl. *nodular partial response*) = stopa ukupnog odgovora; PR (engl. *partial response*) = delimičan odgovor; PD (engl. *progressive disease*) = progresivna bolest

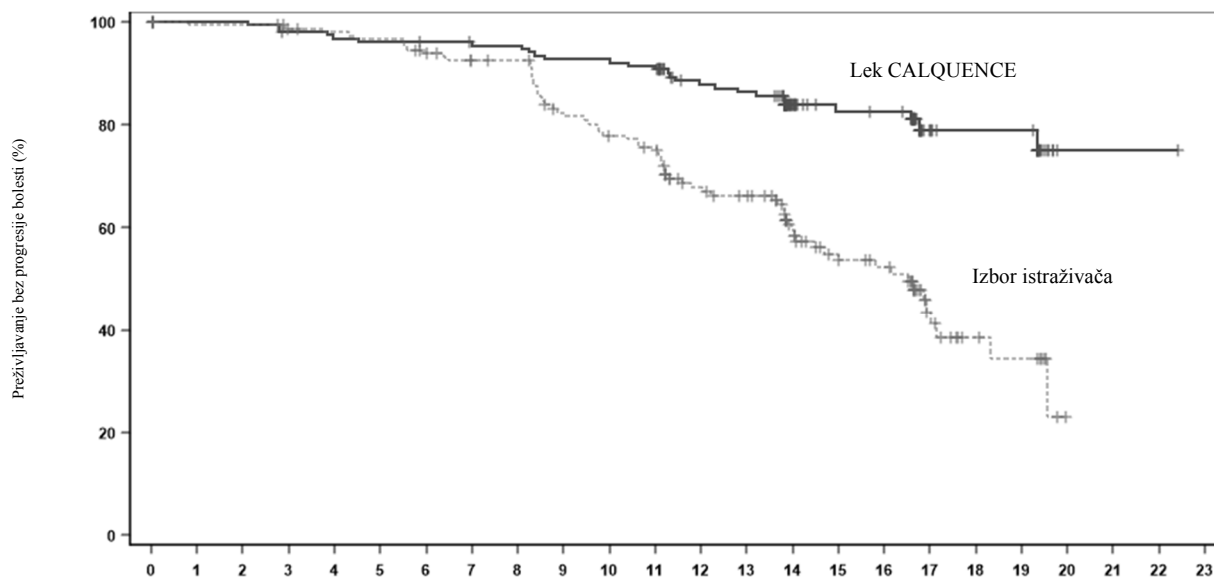
* Prema proceni IRC

^a Medijana ukupnog preživljavanja nije postignuta ni u jednoj od lečenih grupa. P < 0,6089 za OS.

** CRi i nPR imaju vrednost 0.

[†] Na osnovu stratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika

Slika 2. Kaplan-Mejerova kriva za PFS prema oceni Nezavisnog odbora za ocenu kod pacijenata sa HLL (ASCEND) (populacija predviđena za lečenje)



Vreme od randomizacije (meseci)

		Broj pacijenata u riziku																							
Meseci		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
lek 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
Izbor istraživača		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 lek CALQUENCE bili su dosledni u svim podgrupama pacijenata, uključujući one s visokorizičnim karakteristikama. U visokorizičnoj populaciji sa HLL (delecija 17p, delecija 11q, mutacija gena TP53 ili nemutiran IGHV), HR za PFS bila je 0,27 [95% CI (0,17, 0,44)].

Tabela 11. Analiza PFS na osnovu procene Nezavisnog odbora za ocenu u podgrupama (studija ASCEND)

	Monoterapija lekom CALQUENCE		
	N	Hazard ratio	95% CI
Svi ispitanici	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17P			
Da	28	0,21	(0,07; 0,68) (0,21; 0,54)
Ne	127	0,33	
TP53 mutacija			
Da	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
Ne	113	0,33	
Del 17P ili TP53 mutacija			
Da	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
Ne	108	0,36	
IGHV mutacija			
Mutiran	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
Nemutiran	118	0,32	
Del 11q			
Da	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
Ne	116	0,31	
Složen kariotip			
Da	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
Ne	97	0,23	

U konačnoj analizi, sa medijanom praćenja od 46,5 meseci za lek CALQUENCE i 45,3 meseca za IR/BR, primećeno je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti po proceni istraživača od 72% za pacijente u grupi koja je primala lek CALQUENCE. Medijana PFS koje je procenio istraživač nije

postignuta u grupi lečenoj lekom CALQUENCE, dok je u onoj koja je primala IR/BR bila 16,8 meseci. Rezultati efikasnosti prema oceni istraživača (INV) prikazani su u tabeli 12. Na slici 3 prikazana je *Kaplan-Meier*-ova kriva za PFS koje je procenio istraživač.

Tabela 12: Rezultati efikasnosti prilikom konačne analize prema oceni istraživača kod pacijenata sa HLL (ASCEND)

	Monoterapija lekom CALQUENCE N = 155	Idelalisib + rituksimab ili bendamustin + rituksimab prema izboru istraživača N = 155
Preživljavanje bez progresije bolesti*		
Broj događaja (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Smrtni slučajevi (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medijana (95% CI), meseci	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Ukupno preživljavanje^a		
Smrtni slučajevi (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Stopa rizika (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

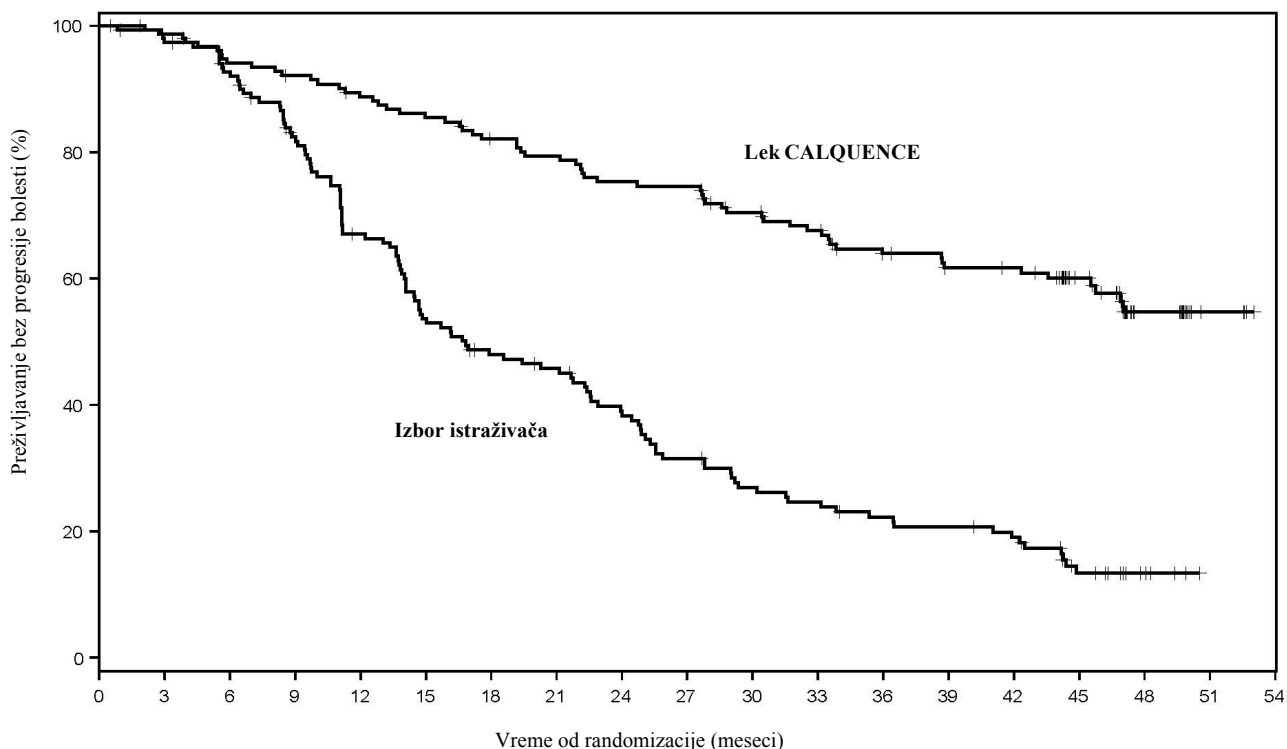
CI = interval pouzdanosti; HR = *hazard ratio*; NR = nije postignuto; PD (engl. *progressive disease*) = progresivna bolest

* Prema proceni INV

^a Medijana ukupnog preživljavanja P = 0,0783 za ukupno preživljavanje.

[†] Na osnovu stratifikovanog *Cox*-ovog modela proporcionalnih rizika

Slika 3: Kaplan-Meier-ova kriva za PFS prema proceni istraživača prilikom konačne analize kod pacijenata sa HLL (ASCEND)



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

Rezultati za PFS na osnovu procene istraživača u konačnoj analizi za CALQUENCE bili su dosledni u svim podgrupama, uključujući one sa visokorizičnim karakteristikama i bili su u skladu sa primarnom analizom.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka CALQUENCE u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje HLL (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika akalabrutiniba i njegovog aktivnog metabolita (ACP-5862) ispitivana je kod zdravih ispitanika i pacijenata sa malignitetima B-ćelija. 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 pacijentima s različitim malignitetima B-ćelija. Kod primene preporučene doze od 100 mg dva puta dnevno kod pacijenata s malignitetima B-ćelija (uključujući HLL) geometrijska srednja vrednost dnevne oblasti ispod krive koncentracije leka u stanju ravnoteže u plazmi tokom vremena (PIK_{24h}) i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) za akalabrutinib bile su 1679 nanograma•h/mL odnosno 438 nanograma/mL, a za ACP-5862 su bile 4166 nanograma•h/mL odnosno 446 nanograma/mL.

Pokazano je da su tablete leka CALQUENCE i kapsule leka CALQUENCE bioekvivalentne. Tablete leka CALQUENCE sadrže akalabrutinib-maleat, oblik soli akalabrutiniba koji pokazuje veću rastvorljivost pri većoj pH od baze akalabrutiniba, a to je aktivni sastojak kapsula leka CALQUENCE. Tablete leka CALQUENCE stoga imaju bolju resorpciju kada se kombinuju sa agensima za smanjenje kiselosti.

Resorpcija

Vreme do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi (T_{max}) iznosilo je 0,2–3,0 sata za akalabrutinib i 0,5–4,0 sata za ACP-5862. Apsolutna bioraspoloživost leka CALQUENCE iznosila je 25%.

Uticaj hrane na akalabrutinib

Kod zdravih ispitanika primena jedne doze tablete akalabrutiniba od 100 mg uz visokokaloričan obrok s velikim udelom masti (približno 918 kalorija, 59 grama ugljenih hidrata, 59 grama masti i 39 grama proteina) nije uticala na srednju vrednost PIK u poređenju s primenom natašte. Odgovarajuća vrednost C_{max} smanjila se za 54%, a vrednost T_{max} produžila se za 1–2 sata.

Distribucija

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

Biotransformacija/metabolizam

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

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

Interakcija sa proteinima transporterima

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da su akalabrutinib i ACP-5862 supstrati P-gp i BCRP. Međutim, nije verovatno da će istovremena primena s inhibitorima BCRP dovesti do klinički važnih interakcija između lekova. Istovremena primena s inhibitorom OATP1B1/1B3 (jedna doza od 600 mg rifampina) povećala je C_{max} akalabrutiniba 1,2 puta, a njegovu PIK 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 da inhibira BCRP u crevima, dok ACP-5862 može da inhibira MATE1 (videti odeljak 4.5). Akalabrutinib ne inhibira MATE1, a ACP-5862 ne inhibira BCRP pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon peroralne primene jedne doze tablete akalabrutiniba od 100 mg, geometrijska srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) akalabrutiniba iznosila je 1,4 sata. Vrednost $t_{1/2}$ njegovog aktivnog metabolita ACP-5862 bila je približno 6,6 sati.

Srednja vrednost prividnog klirensa nakon peroralne primene (CL/F) kod pacijenata s malignitetima B-ćelija iznosila je 134 l/h za akalabrutinib i 22 l/h za ACP-5862.

Nakon primene jedne doze od 100 mg radioaktivno označenog [14 C] akalabrutiniba kod zdravih ispitanika, 84% doze pronađeno je u fecesu, a 12% u urinu, dok se manje od 2% doze izlučilo u obliku neizmenjenog akalabrutiniba.

Specijalne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, starost (> 18 godina), pol, rasa (pripadnici bele, crne rase) i telesna masa nisu imale klinički značajnih uticaja na farmakokinetiku akalabrutiniba i njegovog aktivnog metabolita (ACP-5862).

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena ispitivanja farmakokinetike leka CALQUENCE kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Akalabrutinib se minimalno eliminiše putem bubrega. Nije sprovedeno farmakokinetičko ispitivanje kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nije uočena klinički značajna razlika u farmakokinetici kod 408 ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60–89 mL/min/1,73 m² na osnovu procene MDRD) i 109 ispitanika s umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) u odnosu na 192 ispitanika s očuvanom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Farmakokinetika akalabrutiniba nije opisana kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manje od 29 mL/min/1,73 m²) ni kod onih sa oštećenjem funkcije bubrega koje zahteva dijalizu. Pacijenti s nivoima kreatinina većim od 2,5 puta od GGN prema kriterijumima zdravstvene ustanove nisu bili uključeni u klinička ispitivanja (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Akalabrutinib se metaboliše u jetri. U posebnim ispitivanjima primene kod oštećenja funkcije jetre, izloženost akalabrutinibu (PIK) bila je 1,9 puta veća kod ispitanika s blagim (n = 6) (*Child-Pugh A*), 1,5 puta veća kod pacijenata s umerenim (n = 6) (*Child-Pugh B*) i 5,3 puta veća kod pacijenata s teškim (n = 8) (*Child-Pugh C*) oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike s očuvanom funkcijom jetre (n = 6). Kod ispitanika s umerenim oštećenjem funkcije jetre lek nije značajno uticao na markere značajne za sposobnost eliminacije lekova, pa je dejstvo umerenog oštećenja funkcije jetre u tom ispitivanju verovatno bilo potcenjeno. Prema populacionoj farmakokinetičkoj analizi, nije uočena klinički značajna razlika između ispitanika s blagim (n = 79) ili umerenim (n = 6) oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin 1,5–3 puta GGN uz bilo koju vrednost AST) u odnosu na ispitanike s očuvanom (n = 613) funkcijom jetre (ukupan bilirubin i AST u okviru GGN) (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti sa akalabrutinibom nisu sprovedena.

Genotoksičnost/mutagenost/fototoksičnost

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

Na osnovu testova fototoksičnosti korišćenjem 3T3 ćelijske linije *in vitro*, smatra se da akalabrutinib ima mali rizik od fototoksičnosti kod ljudi.

Toksičnost nakon primene ponovljenih doza

Kod pacova su pri svim nivoima doza uočena mikroskopska dejstva na pankreas (krvarenje/pigmentacija/zapaljenje/fibroza ostrvaca) minimalne do blage težine. U ispitivanjima u trajanju do 6 meseci uočena su dejstva minimalne do blage težine na bubrezima (tubularna bazofilija, tubularna regeneracija i upala) kod primene doze kojom se postiže nivo izloženosti pri kojoj nisu uočena štetna dejstva (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), a koja je kod pacova iznosila 30 mg/kg na dan. Srednja vrednost izloženosti (PIK) kod primene doza kojima se postiže NOAEL kod mužjaka i ženki pacova bila je 0,6 odnosno 1 put veća od kliničke izloženosti koja se postiže primenom preporučene doze od 100 mg dva puta dnevno. Doza kojom se postiže najmanji nivo izloženosti pri kojem su uočena štetna dejstva (engl. *Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) u vidu reverzibilnih dejstava na bubrege (umerena tubularna degeneracija) i jetru (nekroza pojedinačnih hepatocita) u ispitivanjima hronične primene na pacovima iznosila je 100 mg/kg dnevno i njom je postignuta izloženost 4,2 puta veća od kliničke izloženosti koja se postiže primenom preporučene doze od 100 mg dva puta dnevno. U ispitivanjima sprovedenim na psima u trajanju od 9 meseci NOAEL je iznosio 10 mg/kg dnevno, što odgovara izloženosti 3 puta većoj od kliničke PIK pri preporučenoj kliničkoj dozi. Kod pasa su pri dozi od 30 mg/kg dnevno (izloženost 9 puta veća od kliničke PIK) uočene minimalna tubularna degeneracija u bubrezima, blaga smanjenja težine slezine i prolazna minimalna do blaga povećanja mase eritrocita i povećanje vrednosti ALT i ALP. Toksična dejstva na srce kod pacova (krvarenje, zapaljenje, nekroza miokarda) i pasa (perivaskularno/vaskularno zapaljenje) uočena su samo kod životinja koje su uginule tokom ispitivanja pri dozama većim od maksimalne podnošljive doze (MTD). Izloženost kod pacova i pasa sa dejstvom na srce bila je najmanje 6,8 odnosno 25 puta veća od kliničke PIK. Reverzibilnost dejstva na srce nije se mogla oceniti jer je ona uočena samo kod primene doza većih od maksimalne podnošljive doze.

Reproduktivna toksičnost

Nisu uočena dejstva na plodnost mužjaka i ženki pacova pri nivoima izloženosti 10 odnosno 9 puta većim od kliničke PIK pri preporučenoj dozi.

Kod gravidnih ženki pacova nisu uočena dejstva na embriofetalni razvoj i preživljavanje pri nivoima izloženosti približno 9 puta većim od PIK kod pacijenata uz primenu preporučene doze od 100 mg dva puta dnevno. U dva ispitivanja dejstva na reprodukciju pacova uočena je distocija (dugotrajan/otežan okot) pri izloženosti > 2,3 puta većoj od kliničke izloženosti koja se postiže primenom doze od 100 mg dva puta dnevno. Utvrđeno je prisustvo akalabrutiniba i njegovog aktivnog metabolita u plazmi ploda pacova. Akalabrutinib i njegov aktivni metabolit bili su prisutni u mleku ženki pacova u laktaciji.

U ispitivanju embriofetalnih dejstava sprovedenom na gravidnim ženkama zečeva uočene su smanjena telesna masa ploda i odloženo okoštavanje pri nivoima izloženosti toksičnim za majku koje su bile 2,4 puta veće od PIK kod ljudi pri preporučenoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Hidroksipropilceluloza, nisko supstituisana (E463)

Natrijum-stearilfumarat

Obloga film tablete:

Hipromeloza (E464)

Kopovidon

Titan-dioksid (E171)

Makrogol

Trigliceridi, srednje dužine lanca

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gbožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

CALQUENCE, 100 mg, film tablete, 56 x (100 mg)

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister sa simbolima sunca/meseca koji sadrži 8 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 7 blistera sa po 8 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

CALQUENCE, 100 mg, film tablete, 60 x (100 mg)

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister sa simbolima sunca/meseca koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Milutina Milankovića 1i, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

CALQUENCE, 100 mg, film tablete, 56 x (100 mg): 000461505 2023

CALQUENCE, 100 mg, film tablete, 60 x (100 mg): 000461506 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.