

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calquence 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg akalabrutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Kapsułka twarda w rozmiarze 1 (20 mm) składająca się z żółtego korpusu i niebieskiego wieczka, oznaczona napisem “ACA 100 mg” wydrukowanym czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Należy zapoznać się z charakterystyką obinutuzumabu, aby uzyskać informacje dotyczące zalecanego dawkowania obinutuzumabu.

Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin.

Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Dostosowanie dawki

Działania niepożądane

Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence z powodu wystąpienia działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych*

Działanie niepożądane	Wystąpienie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki (Dawka początkowa = 100 mg co około 12 godzin)
Małopłytkowość 3. stopnia z krwawieniem, Małopłytkowość 4. stopnia Lub Neutropenia 4. stopnia, trwająca dłużej niż 7 dni Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	Pierwsze i drugie	Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence w dawce 100 mg co około 12 godzin
	Trzecie	Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę
	Czwarte	Zakończyć podawanie produktu Calquence

*Stopień nasilenia działań niepożądanych oceniano zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.

Interakcje

Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w Tabeli 2 (patrz punkt 4.5).

Tabela 2. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A i lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego

	Produkty lecznicze podawane jednocześnie	Zalecane podawanie produktu Calquence
Inhibitory CYP3A	Silny inhibitor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli te inhibitory będą stosowane krótkotrwale (np. leki stosowane w leczeniu zakażeń przez nie więcej niż siedem dni), należy przerwać podawanie produktu Calquence.

	Umiarkowany inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inhibitory CYP3A.
	Słaby inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Induktory CYP3A	Silny induktor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania.
Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego	Inhibitory pompy protonowej	Unikać jednoczesnego stosowania.
	Antagoniści receptora H2	Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2.
	Leki zobojętniające sok żołądkowy	Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Calquence o ponad 3 godziny, należy go poinstruować, aby przyjął kolejną przepisaną dawkę o regularnej, wyznaczonej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki produktu Calquence w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych z produktem Calquence leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie oraz okresowo kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) produkt Calquence należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i takich pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów działań toksycznych. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence

u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2).

Ciężkie choroby serca

Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Calquence jest podawany doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.5). Kapsułek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotok

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zdarzenia krwotoczne, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn (patrz punkt 4.8).

Mechanizm odpowiedzialny za występowanie krwawienia nie został wyjaśniony.

Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz rozważyć dodatkowe monitorowanie pacjenta w kierunku przedmiotowych objawów krwawienia, gdy jednoczesne stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence.

Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.

Zakażenia

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub

grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) (patrz punkt 4.8).

Reaktywacja wirusa

Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Calquence. Należy ustalić status wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) przed rozpoczęciem leczenia produktem Calquence. Jeżeli wynik badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B okaże się dodatni, przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z hepatologiem, a pacjenta należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami medycznymi dotyczącymi zapobiegania reaktywacji zapalenia wątroby typu B.

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym przypadki zakończone zgonem, po zastosowaniu produktu leczniczego Calquence w kontekście wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnej. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, a leczenie produktem Calquence należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa i przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki PML, w tym badania MRI, najlepiej z podaniem kontrastu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i ponowną ocenę neurologiczną.

Należy rozważyć profilaktykę zgodną ze standardami leczenia u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i zastosować odpowiednie leczenie.

Cytopenie

Cytopenie o nasileniu 3. lub 4. stopnia występujące podczas leczenia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi (patrz punkt 4.8).

Drugi pierwotny nowotwór złośliwy

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Migotanie przedsionków

Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy

monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi (patrz punkty 4.5 i 4.2). U pacjentów, u których podczas leczenia produktem Calquence wystąpi migotanie przedsionków należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów narażonych na wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej należy rozważyć ściśle kontrolowane leczenie lekami przeciwzakrzepowymi i opcje leczenia alternatywne do produktu Calquence.

Inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków przeciwwirusowych przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności.

Calquence zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Akalabrutynib oraz jego aktywny metabolit są metabolizowane głównie przez enzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4), i obie substancje są substratami dla glikoproteiny P i białka oporności na raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP).

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie akalabrutynibu w osoczu

Inhibitory CYP3A/P-gp

Jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A/P-gp (200 mg itrakonazolu raz na dobę przez 5 dni) zwiększało C_{max} i AUC akalabrutynibu odpowiednio 3,9-krotnie i 5-krotnie u osób zdrowych (N=17).

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A/P-gp. Jeśli silne inhibitory CYP3A/P-gp (np. ketokonazol, koniwaptan, klarytromycyna, indynawir, itrakonazol, rytonawir, telaprewir, pozakonazol, worykonazol) będą stosowane przez krótki czas, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence (patrz punkt 4.2).

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie akalabrutynibu w osoczu

Induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A (600 mg ryfampicyny raz na dobę przez 9 dni) zmniejszyło C_{max} i AUC akalabrutynibu odpowiednio o 68% i 77% u osób zdrowych (N=24).

Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami aktywności CYP3A (np. fenytoiną, ryfampicyną, karbamazepiną). Należy unikać jednoczesnego leczenia ziołem dziurawca zwyczajnego, które może w nieprzewidywalny sposób zmniejszać stężenie akalabrutynibu w osoczu.

Produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Rozpuszczalność akalabrutynibu zmniejsza się wraz ze zwiększaniem pH. Jednoczesne podawanie akalabrutynibu z lekiem zobojętniającym sok żołądkowy (1 g węglanu wapnia) zmniejszało AUC akalabrutynibu o 53% u osób zdrowych. Jednoczesne podawanie z inhibitorem pompy protonowej (40 mg omeprazolu przez 5 dni) zmniejszało AUC akalabrutynibu o 43%.

Jeżeli leczenie lekiem zmniejszającym wydzielanie kwasu żołądkowego jest konieczne, należy rozważyć podanie leku zobojętniającego sok żołądkowy (np. węglan wapnia) lub antagonisty receptora H₂ (np. ranitydyna lub famotydyna). W przypadku stosowania leków zobojętniających sok żołądkowy odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny (patrz punkt 4.2). W przypadku stosowania antagonistów receptora H₂, produkt leczniczy Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H₂.

Ze względu na długotrwałe działanie inhibitorów pompy protonowej odstęp pomiędzy dawkami inhibitorów pompy protonowej może nie wyeliminować interakcji z produktem leczniczym Calquence i dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.2).

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może zostać zmienione przez produkt leczniczy Calquence

Substraty CYP3A

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można wykluczyć, że akalabrutynib jest inhibitorem CYP3A4 na poziomie jelita i może zwiększać ekspozycję na substraty CYP3A4 wrażliwe na metabolizm z udziałem CYP3A w jelicie. Należy zachować ostrożność podając akalabrutynib jednocześnie z podawanymi doustnie substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, ergotaminą, pimozydem).

Wpływ akalabrutynibu na substraty CYP1A2

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że akalabrutynib indukuje CYP1A2. Jednoczesne podawanie akalabrutynibu z substratami CYP1A2 (np. teofiliną, kofeiną) może zmniejszać ekspozycję na te substancje.

Wpływ akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862, na systemy transportu produktów leczniczych

Akalabrutynib może zwiększać ekspozycję na podawane jednocześnie substraty BCRP (np. metotreksat) poprzez hamowanie BCRP w jelicie (patrz punkt 5.2). Aby zmniejszyć możliwość wystąpienia interakcji w przewodzie pokarmowym, doustne substraty BCRP o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak metotreksat, należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po akalabrutynibie.

ACP-5862 może zwiększać ekspozycję na jednocześnie podawane substraty MATE1 (np. metforminę) poprzez hamowanie MATE1 (patrz punkt 5.2). Pacjenci przyjmujący jednocześnie produkty lecznicze, których rozmieszczenie w organizmie jest zależne od MATE1 (np. metformina) powinni być monitorowani pod kątem objawów zmienionej tolerancji w wyniku zwiększonej ekspozycji na leki podawane jednocześnie z produktem leczniczym Calquence.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Calquence.

Ciąża

Brak danych lub występuje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania akalabrutynibu u kobiet w ciąży. Na podstawie wyników badań na zwierzętach może istnieć ryzyko dla płodu w wyniku ekspozycji na akalabrutynib w czasie ciąży. U szczurów obserwowano utrudnienie porodu (trudny lub długotrwały poród), a podawanie ciężarnym królikom wiązało się ze zmniejszonym wzrostem płodu (patrz punkt 5.3).

Produktu Calquence nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia akalabrutynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy akalabrutynib przenika do mleka ludzkiego. Brak danych dotyczących wpływu akalabrutynibu na dziecko karmione piersią i na wytwarzanie mleka. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit zostały wykryte w mleku szczurów w okresie laktacji. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Zaleca się, aby kobiety karmiące piersią nie karmiły dzieci piersią podczas leczenia produktem Calquence i przez 2 dni po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Calquence na płodność u ludzi. W badaniach nieklinicznych akalabrutynibu u samców i samic szczurów nie zaobserwowano działań niepożądanych na parametry płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Calquence nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas leczenia akalabrutynibem zgłaszano występowanie zmęczenia i zawrotów głowy, a pacjentom, u których wystąpią takie objawy, należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Spośród 1040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (66,7%), ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (33,1%), nudności (21,7%), uczucie zmęczenia (21,3%), kaszel (21%) i wysypka (20,3%). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%).

Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (74%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44,8%), biegunka (43,9%), ból głowy (43%), leukopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), kaszel (30,5%), uczucie zmęczenia (30,5%), ból stawów (26,9%), nudności (26,9%), zawroty głowy (23,8%) i zaparcia (20,2%). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były leukopenia (30%), neutropenia (30%), zakażenie (21,5%), małopłytkowość (9%) i niedokrwistość (5,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zidentyfikowano następujące działania niepożądane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących produkt Calquence w leczeniu hematologicznych nowotworów złośliwych. Mediana czasu trwania leczenia produktem Calquence w zestawie danych zbiorczych wyniosła 26,2 miesiąca.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane przedstawiono zgodnie z ich częstością występowania, zaczynając od najczęstszych. Ponadto, odpowiednią kategorię częstości występowania dla każdego działania niepożądanego zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($> 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 3. Działania niepożądane* u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n=1040)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE [†]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (22%)	0,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (10,7%)	0,3%
	Zapalenie płuc	Często (8,7%)	5,1%
	Zakażenie układu moczowego	Często (8,5%)	1,5%
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często (7,4%)	0%
	Zapalenie oskrzeli	Często (7,6%)	0,3%
	Zakażenie wirusem opryszczki [†]	Często (5,9%)	0,7%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> [†]	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,1%)	0,1%

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy [†]	Bardzo często (12,2%)	4,1%
	Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak [†]	Często (6,6%)	0,5%
	SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry [†]	Często (6,5%)	3,8%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [†]	Bardzo często (15,7%)	14,2%
	Niedokrwistość [†]	Bardzo często (13,8%)	7,8%
	Małopłytkowość [†]	Często (8,9%)	4,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,3%)	0,2%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza [‡]	Niezbyt często (0,5%)	0,4%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (37,8%)	1,1%
	Zawroty głowy	Bardzo często (13,4%)	0,2%
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków [†]	Często (4,4%)	1,3%
Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne [†]	Bardzo często (34,1%)	0%
	Słuczenie	Bardzo często (21,7%)	0%
	Wybroczyny punktowe	Bardzo często (10,7%)	0%
	Wybroczyny	Często (6,3%)	0%
	Krwotok/krwiak [†]	Bardzo często (12,6%)	1,8%
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (2,3%)	0,6%
	Krwotok śródczaszkowy	Często (1%)	0,5%
	Krwawienie z nosa	Często (7%)	0,3%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (36,7%)	2,6%
	Nudności	Bardzo często (21,7%)	1,2%
	Zaparcia	Bardzo często (14,5%)	0,1%
	Wymioty	Bardzo często (13,3%)	0,9%
	Ból brzucha [†]	Bardzo często (12,5%)	1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [†]	Bardzo często (20,3%)	0,6%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe [†]	Bardzo często (33,1%)	1,5%
	Ból stawów	Bardzo często (19,1%)	0,7%
	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (21,3%)	1,7%

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często (5,3%)	0,8%
Badania diagnostyczne[¶] (Wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny [§]	Bardzo często (42,6%)	10,1%
	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych [§]	Bardzo często (41,8%)	20,7%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi [§]	Bardzo często (31,1%)	6,9%

*Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.

[†]Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

[‡]Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.

[§]Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

[¶]Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

Tabela 4. Działania niepożądane* występujące u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w terapii skojarzonej (n=223)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie nasilenia według CTCAE)	Częstość występowania działań w stopniu nasilenia ≥ 3 według CTCAE[†]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często (31,4%)	1,8%
	Zapalenie zatok	Bardzo często (15,2%)	0,4%
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często (13,5%)	0,4%
	Zakażenie układu moczowego	Bardzo często (13%)	0,9%
	Zapalenie płuc	Bardzo często (10,8%)	5,4%
	Zapalenie oskrzeli	Często (9,9%)	0%
	Zakażenie wirusem opryszczki [†]	Często (6,7%)	1,3%
	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia	Niezbyt często (0,4%)	0,4%
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,9%)	0,1%
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> [†]	Bardzo rzadko (0%)	0%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy [†]	Bardzo często (13%)	4,0%
	Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak [†]	Często (7,6%)	0,4%
	SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry [†]	Często (6,3%)	3,6%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [†]	Bardzo często (31,8%)	30%
	Małopłytkowość [†]	Bardzo często (13,9%)	9%
	Niedokrwistość [†]	Bardzo często (11,7%)	5,8%
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,4%)	0,4%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza [±]	Niezbyt często (1,8%)	1,3%
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (43%)	0,9%
	Zawroty głowy	Bardzo często (23,8%)	0%
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków [†]	Często (3,1%)	0,9%

Zaburzenia naczyniowe	Wylewy podskórne [†]	Bardzo często (38,6%)	0%
	Słuczenia	Bardzo często (27,4%)	0%
	Wybroczyny punktowe	Bardzo często (11,2%)	0%
	Wybroczyny	Często (3,1%)	0%
	Krwotok/krwiak [†]	Bardzo często (17,5%)	1,3%
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (3,6%)	0,9%
	Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często (0,9%)	0%
	Krwawienie z nosa	Często (8,5%)	0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (43,9%)	4,5%
	Nudności	Bardzo często (26,9%)	0%
	Zaparcia	Bardzo często (20,2%)	0%
	Wymioty	Bardzo często (19,3%)	0,9%
	Ból brzucha [†]	Bardzo często (14,8%)	1,3%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [†]	Bardzo często (30,9%)	1,8%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy [†]	Bardzo często (44,8%)	2,2%
	Ból stawów	Bardzo często (26,9%)	1,3%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (30,5%)	1,8%
	Astenia	Często (7,6%)	0,4%
Badania diagnostyczne[¶] (Wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych [§]	Bardzo często (57,4%)	35%
	Zmniejszenie liczby płytek krwi [§]	Bardzo często (46,2%)	10,8%
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny [§]	Bardzo często (43,9%)	9%

*Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) wersja 4.03.

[†]Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

[‡]Zaobserwowano jeden przypadek zespołu rozpadu guza wywołany podawaniem leku w grupie leczonej akalabrutynibem w badaniu ASCEND.

[§] Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

[¶] Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakończenie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Spośród 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 9,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

zgłoszono u 4,2% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka.

Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w terapii skojarzonej zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 10,8% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 6,7% pacjentów. Główne działania niepożądane to: neutropenia, biegunka i wymioty.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z udziałem 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, 41% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 22% było w wieku 75 lat i starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi.

Spośród 223 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących produktu Calquence w skojarzeniu z leczeniem obinutuzumabem, 47% było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 26% było w wieku 75 lat lub starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku ≥ 65 lat i młodszymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego leczenia przedawkowania akalabrutynibu oraz nie ustalono objawów przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE51.

Mechanizm działania

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyta B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji.

Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B, którym podawano dawkę 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę, mediana wysycenia BTK w stanie stacjonarnym $\geq 95\%$ we krwi obwodowej utrzymywała się przez 12 godzin, co prowadziło do dezaktywacji BTK w okresie zalecanej przerwy między podaniem kolejnych dawek.

Elektrofizjologia serca

Wpływ akalabrutynibu na odstęp QTc oceniano u 46 zdrowych mężczyzn i kobiet uczestniczących w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącym dokładnej oceny QT, w którym zastosowano placebo i dodatnią kontrolę. Po podaniu dawki supratherapeutycznej stanowiącej 4-krotność maksymalnej zalecanej dawki, produkt leczniczy Calquence nie wydłużał odstępu QT/QTc w jakimkolwiek klinicznie istotnym stopniu (np. nie większy niż lub równy 10 ms) (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.3).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Calquence w nieleczonej wcześniej CLL oceniano w randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (ELEVATE-TN) z udziałem 535 pacjentów. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem, monoterapię produktem leczniczym Calquence lub obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem. Pacjentów w wieku 65 lat lub starszych bądź pacjentów w wieku od 18 do 65 lat z chorobami współistniejącymi włączono do badania ELEVATE-TN; u 27,9% pacjentów klirens kreatyniny wyniósł <60 ml/min. Spośród pacjentów w wieku poniżej 65 lat, u 16,1% mediana wyniku w skali CIRS-G wyniosła 8. W badaniu dozwolone było przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych. Z badania wyłączono pacjentów, którzy wymagali leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K.

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do 3 grup, w których otrzymywali

- Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem (Calquence+G): Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę, rozpoczynając w 1. dniu 1. cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Podawanie obinutuzumabu rozpoczynało się w 1. dniu 2. cyklu i trwało przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Obinutuzumab w dawce 1 000 mg podawano w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. w cyklu 2., a następnie podawano dawkę 1 000 mg w dniu 1. cykli od 3. do 7. Każdy cykl trwał 28 dni.

- Calquence w monoterapii: Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
- Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (GClb): Obinutuzumab i chlorambucyl podawano przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Obinutuzumab w dawce 1 000 mg podawano w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. cyklu 1, a następnie w dawce 1 000 mg w dniu 1. cyklu od 2. do 6. Chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg mc. podawano w dniach 1. i 15. cykli od 1. do 6. Każdy cykl trwał 28 dni.

Dokonano stratyfikacji pacjentów w zależności od statusu delekcji 17p (obecność lub nieobecność), stanu sprawności według ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) i rejonu geograficznego (Ameryka Północna i Europa Zachodnia lub inny). Po potwierdzonej progresji choroby 45 pacjentów przydzielonych losowo do grupy GClb przeszło do grupy otrzymującej monoterapię produktem leczniczym Calquence. W Tabeli 5. podsumowano wyjściowe dane demograficzne i charakterystykę choroby w badanej populacji.

Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka pacjentów (ELEVATE-TN) z nieleczoną wcześniej CLL

Charakterystyka	Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem N=179	Calquence w monoterapii N=179	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem N=177
Wiek, lata; mediana (zakres)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Mężczyźni; %	62	62	59,9
Rasa kaukaska; %	91,6	95	93,2
Stan sprawności według ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediana czasu od rozpoznania (miesiące)	30,5	24,4	30,7
Choroba z masywną zmianą węzłową ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetyka/kategoria FISH; %			
Delecja 17p	9,5	8,9	9
Delecja 11q	17,3	17,3	18,6
Mutacja TP53	11,7	10,6	11,9
Niezmutowany IGHV	57,5	66,5	65,5
Kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości)	16,2	17,3	18,1
Stopień w skali Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) w grupie Calquence+G w porównaniu z grupą GClb, oceniony przez niezależny komitet weryfikacyjny (ang. Independent Review Committee, IRC) według kryteriów Międzynarodowych Warsztatów dot. Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (ang. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL) z 2008 r., z uwzględnieniem objaśnień dotyczących limfocytozy związanej z leczeniem (Cheson 2012). Przy medianie obserwacji wynoszącej 28,3 miesiąca PFS według IRC wskazywał na 90% znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL w grupie pacjentów otrzymujących Calquence+G w porównaniu z grupą GClb. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Rycinie 1.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z CLL (ELEVATE-TN) według oceny IRC

	Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem N=179	Calquence w monoterapii N=179	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem N=177
Czas przeżycia bez progresji choroby*			
Liczba zdarzeń (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Zgony (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95% CI), miesiące	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)	-
Wartość P	< 0,0001	< 0,0001	-
Szacunkowy po 24 miesiącach, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Przeżycie całkowite^a			
Zgony (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (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)
Wartość P	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

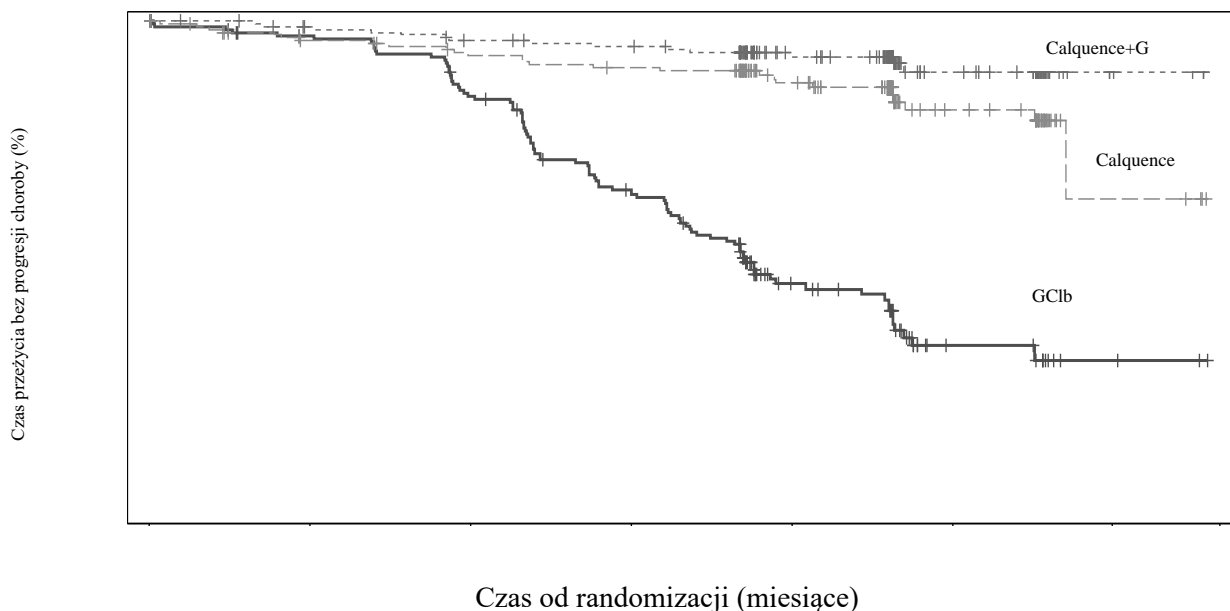
CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR= odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa;

*Według oceny IRC

[†]Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją

^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS ocenionego przez IRC u pacjentów (ELEVATE-TN) z CLL (populacja ITT)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zdarzenia														
Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Wyniki dotyczące PFS dla produktu Calquence z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu były spójne w podgrupach, w tym także w podgrupach z cechami dużego ryzyka. W populacji z CLL i dużym ryzykiem (delecja 17p, delecja 11q, mutacja TP53 lub niezmutowane IGHV), wartości HR dla PFS po zastosowaniu produktu Calquence z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w porównaniu z obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem wyniosły odpowiednio 0,08 [95% CI (0,04; 0,15)] i 0,13 [95% CI (0,08; 0,21)].

Tabela 7. Analiza PFS według podgrup (badanie ELEVATE-TN)

	Calquence w monoterapii			Calquence+G		
	N	Współczynnik ryzyka	95% CI	N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy uczestnicy badania	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P						
Tak	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)

Mutacja TP53						
Tak	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01;
Nie	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	0,22)
						(0,06;
						0,20)
Del 17P i (lub) mutacja TP53						
Tak	23	0,10	(0,03; 0,34)	25	(0,03; 0,34)	(0,09;
Nie	156	0,10	(0,05; 0,18)	154	(0,05; 0,18)	0,48)
						(0,21;
						0,61)
Mutacja w IGHV						
Zmutowany	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04;
Niezmutowany	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	0,52)
						(0,04;
						0,16)
Del 11q						
Tak	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03;
Nie	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	0,26)
						(0,05;
						0,20)
Złożony kariotyp						
Tak	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03;
Nie	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	0,29)
						(0,05;
						0,21)

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedno leczenie

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Calquence w nawracającej lub odpornej na leczenie CLL oceniano w wielośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z randomizacją (ASCEND) z udziałem 310 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie, niezawierające leków z grupy inhibitorów BCL-2 lub inhibitorów receptora limfocytów B. Pacjenci otrzymywali produkt Calquence w monoterapii lub – w zależności od wyboru badacza - idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem. Przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych było dozwolone w badaniu. Z badania wyłączono pacjentów, którzy wymagali podania leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K.

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grup terapeutycznych, w których otrzymywali:

- Calquence w dawce 100 mg dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub
- W zależności od wyboru badacza:
 - Idelalizyb w dawce 150 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z rytuksymabem 375 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg/m² pc. co 2 tygodnie przez 4 dawki, po czym co 4 tygodnie przez 3 dawki, łącznie 8 infuzji
 - Bendamustynę w dawce 70 mg/m² pc. (dzień 1. i 2. każdego cyklu trwającego 28 dni) w skojarzeniu z rytuksymabem (375 mg/m² pc./500 mg/m² pc.) w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni przez maksymalnie 6 cykli

Dokonano stratyfikacji pacjentów z uwzględnieniem statusu delecji 17p (obecność lub nieobecność), stanu sprawności według ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) i liczby wcześniejszych terapii (1 do 3 lub ≥ 4). Po potwierdzonej progresji choroby 35 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej wybrany przez badacza idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem przeszło do grupy leczonej produktem Calquence. W Tabeli 8. podsumowano wyjściowe dane demograficzne i charakterystykę choroby w badanej populacji.

Tabela 8. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z CLL (ASCEND)

Charakterystyka	Calquence w monoterapii N=155	Wybór badacza: idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab N=155
Wiek, lata; mediana (zakres)	68 (32-89)	67 (34-90)
Mężczyźni; %	69,7	64,5
Rasa kaukaska; %	93,5	91,0
Stan sprawności według ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediana czasu od rozpoznania (miesiące)	85,3	79,0
Choroba z masywną zmianą węzłową ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Mediana liczby wcześniejszych terapii CLL (zakres)	1 (1-8)	2 (1-10)
Liczba wcześniejszych terapii CLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetyka/kategoria FISH; %		
Delecja 17p	18,1	13,5
Delecja 11q	25,2	28,4
Mutacja TP53	25,2	21,9
Niezmutowany IGHV	76,1	80,6
Złożony kariotyp (≥ 3 nieprawidłowości)	32,3	29,7
Stopień w skali Rai; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany przez IRC według kryteriów IWCLL z 2008 r. z uwzględnieniem objaśnień dotyczących limfocytozy związanej z leczeniem (Cheson 2012). Przy medianie czasu obserwacji 16,1 miesiąca PFS wskazywało na 69% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie Calquence. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 9. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na Rycinie 2.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności według oceny IRC u pacjentów z CLL (ASCEND)

	Calquence w monoterapii N=155	Wybór badacza: idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab N=155
Czas przeżycia bez progresji choroby*		
Liczba zdarzeń (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Zgony (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	16,5 (14,0;17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
Wartość P	< 0,0001	
Szacunkowy po 15 miesiącach, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Przeżycie całkowite^a		
Zgony (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,84 (0,42; 1,66)	-
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Wartość P	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Czas trwania odpowiedzi (DoR)		
Mediana (95% CI), miesiące	NR	13,6 (11,9; NR)

CI=przedział ufności; HR=wsółczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby

*Według oceny IRC

^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P<0,6089 dla OS.

**Wartości CRi i nPR wyniosły 0.

[†]Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją

W przypadku danych długoterminowych mediana czasu obserwacji dla Calquence wynosiła 22,1 miesiąca i 21,9 miesiąca dla IR/BR. Mediana PFS nie została osiągnięta dla Calquence i wyniosła 16,8 miesiąca w IR/BR. Współczynnik ryzyka dla PFS ocenianego przez INV w porównaniu z IR/BR wyniósł 0,27 [95% CI, 0,18 do 0,40], co oznacza 73% zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie Calquence. Wyniki dotyczące skuteczności według ocen badaczy (INV) przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki dotyczące długoterminowej obserwacji skuteczności według oceny INV u pacjentów z CLL (ASCEND)

	Calquence w monoterapii N=155	Wybór badacza: idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab N=155
Czas przeżycia wolny od progresji*		
Liczba zdarzeń (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)

	Calquence w monoterapii N=155	Wybór badacza: idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab N=155
Zgony (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	16,8 (14,1; 22,4)
HR [†] (95% CI)	0,27 (0,18; 0,40)	
Estymacja dla 21 miesięcy, % (95% CI)	79,1 (71,5; 84,8)	45,3 (36,9; 53,4)
Całkowite przeżycie^a		
Zgony (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,78 (0,44; 1,40)	-
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	124 (80) (73; 85,5)	130 (83,9) (77,3; 88,8)
Wartość P	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Czas trwania odpowiedzi (DoR)		
Mediana (95% CI), miesiące	NR	18 (11,9; 19,8)

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby

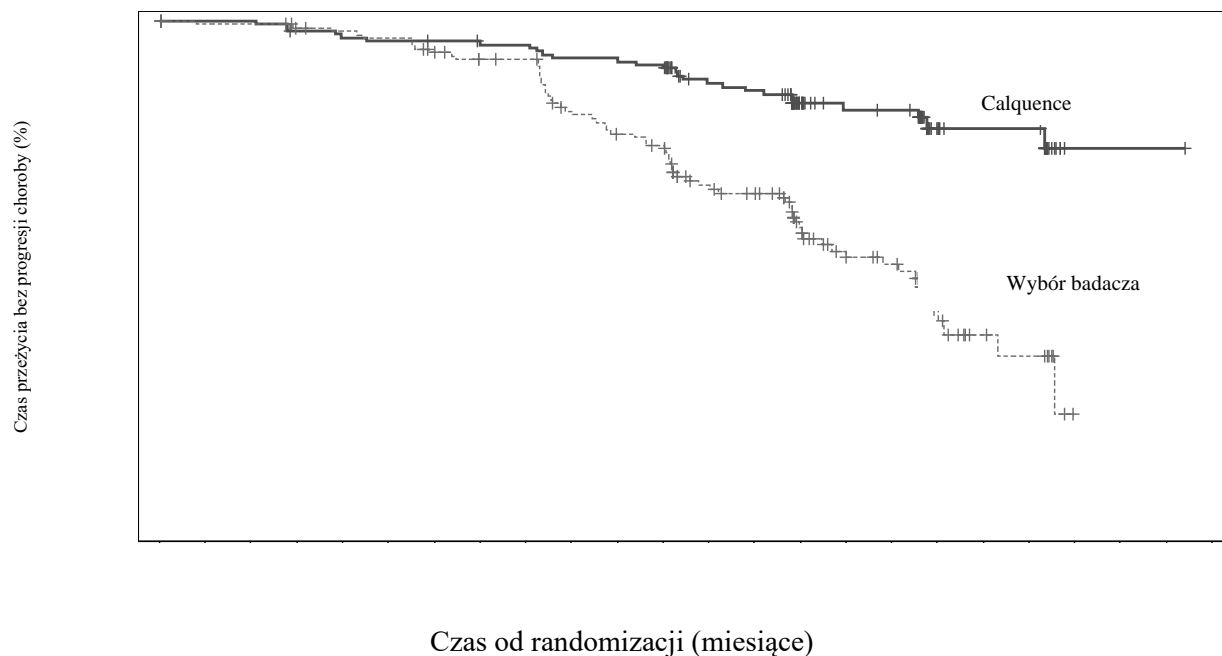
*Według oceny INV

^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P<0,4094 dla OS.

**Wartości CRi i nPR wyniosły 2 i 5.

[†]Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS ocenionego przez IRC u pacjentów z CLL (ASCEND) (populacja ITT)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zdarzenia															
Miesiąc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73
Wybór badacza	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56

Miesiąc	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Wybór badacza	44	39	18	10	8	0			

Wyniki dotyczące PFS po zastosowaniu produktu Calquence były spójne w podgrupach, w tym także w podgrupach z dużym ryzykiem. W populacji z CLL i dużym ryzykiem (delecja 17p, delecja 11q, mutacja TP53 lub niezmutowane IGHV), HR dla PFS wyniósł 0,25 [95% CI (0,16; 0,38)].

Tabela 11. Analiza PFS według podgrup (badanie ASCEND)

	Calquence w monoterapii		
	N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy uczestnicy badania	155	0,27	(0,18; 0,40)
Del 17P			
Tak	28	0,18	(0,07; 0,43)
Nie	127	0,30	(0,19; 0,47)

Mutacja TP53			
Tak	39	0,17	(0,08; 0,37)
Nie	113	0,33	(0,21; 0,52)
Del 17P lub mutacja TP53			
Tak	45	0,16	(0,08; 0,34)
Nie	108	0,34	(0,22; 0,55)
Mutacja IGHV			
Zmutowany	33	0,30	(0,12; 0,76)
Niezmutowany	118	0,28	(0,18; 0,43)
Del 11q			
Tak	39	0,35	(0,16; 0,75)
Nie	116	0,26	(0,16; 0,41)
Złożony kariotyp			
Tak	50	0,28	(0,15; 0,53)
Nie	97	0,25	(0,15; 0,44)

Dzieci i młodzież Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Calquence we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z CLL (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862, badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B. Akalabrutynib wykazuje proporcjonalność do dawki, a zarówno akalabrutynib, jak i ACP-5862 wykazują prawie liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 75 do 250 mg. Modelowanie PK w populacji sugeruje, że PK akalabrutynibu i ACP-5862 jest podobna u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi z limfocytów B. Po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę pacjentom z nowotworami złośliwymi z limfocytów B (w tym z CLL), geometryczna średnia pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC_{24h}) w stanie stacjonarnym i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) akalabrutynibu wynosiły odpowiednio 1679 ng•h/ml i 438 ng/ml, a dla ACP-5862 wynosiły odpowiednio 4166 ng•h/ml i 446 ng/ml.

Wchłanianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosił 0,5-1,5 godziny dla akalabrutynibu i 1 godzinę dla ACP-5862. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego Calquence wynosiła 25%.

Wpływ pokarmu na akalabrutynib

Podanie zdrowym osobom pojedynczej dawki 75 mg akalabrutynibu z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (około 918 kalorii, 59 gramów węglowodanów, 59 gramów tłuszczu i 39 gramów białka) nie wpływało na średnie AUC w porównaniu z podawaniem leku na czczo. W wyniku tego C_{max} zmniejszyło się o 69%, a T_{max} był opóźniony o 1-2 godziny.

Dystrybucja

Odwracalne wiązanie z białkami osocza ludzkiego wynosiło 99,4% dla akalabrutynibu i 98,8% dla ACP-5862. Średni stosunek krew-osocze w warunkach *in vitro* wyniósł 0,8 dla akalabrutynibu i 0,7 dla ACP-5862. Średnia objętość dystrybucji akalabrutynibu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła około 34 l.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* akalabrutynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A i w mniejszym stopniu na drodze sprzęgania z glutationem oraz hydrolizy amidów. Głównym metabolitem zidentyfikowanym w osoczu był ACP-5862, który był następnie metabolizowany przede wszystkim na drodze oksydacji z udziałem CYP3A, ze średnią geometryczną ekspozycji (AUC), która była około 2- do 3-krotnie większa niż ekspozycja na akalabrutynib. ACP-5862 jest o około 50% słabszy niż akalabrutynib w odniesieniu do hamowania BTK.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że akalabrutynib nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 i UGT2B7 w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, aby wpływał na klirens substratów tych enzymów CYP.

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że ACP-5862 nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 i UGT2B7 w istotnych klinicznie stężeniach i jest mało prawdopodobne, by wpływał na klirens substratów tych enzymów CYP.

Interakcje z białkami transportowymi

Badania w warunkach *in vitro* wskazują, że akalabrutynib i ACP-5862 są substratami P-gp i BCRP. Jest jednak mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie z inhibitorami BCRP powodowało klinicznie istotne interakcje między lekami. Jednoczesne podawanie z inhibitorem OATP1B1/1B3 (600 mg ryfampicyny, jedna dawka) powodowało zwiększenie C_{max} i AUC akalabrutynibu odpowiednio 1,2-krotnie i 1,4-krotnie (N=24, zdrowe osoby badane), co nie jest istotne klinicznie.

Akalabrutynib i ACP-5862 nie hamują P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 i MATE2-K w istotnych klinicznie stężeniach. Akalabrutynib może hamować BCRP w jelitach, podczas gdy ACP-5862 może hamować MATE1 w klinicznie istotnych stężeniach (patrz punkt 4.5). Akalabrutynib nie hamuje MATE1, podczas gdy ACP-5862 nie hamuje BCRP w klinicznie istotnych stężeniach.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg akalabrutynibu, okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) akalabrutynibu wynosił 1 do 2 godzin. $T_{1/2}$ aktywnego metabolitu, ACP-5862, wynosił około 7 godzin.

Średni pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) wyniósł 134 l/h dla akalabrutynibu i 22 l/h dla ACP-5862 u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B.

Po podaniu osobom zdrowym pojedynczej dawki 100 mg znakowanego izotopowo [14 C] akalabrutynibu, 84% dawki wykryto w kale, 12% dawki wykryto w moczu, przy czym mniej niż 2% dawki zostało wydalone w postaci niezmienionego akalabrutynibu.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wiek (>18 lat), płeć, rasa (kaukaska, afroamerykańska) i masa ciała nie mają klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki produktu leczniczego Calquence u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Akalabrutynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie przeprowadzono badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy 408 pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 m², szacowany na podstawie MDRD), 109 pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) a 192 pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR większe niż lub równe 90 ml/min/1,73 m²). Nie scharakteryzowano farmakokinetyki akalabrutynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejsze niż 29 ml/min/1,73m²) lub zaburzeniami czynności nerek wymagającymi dializowania. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny przekraczającym 2,5-krotność GGN obowiązującej w danej instytucji nie zostali włączeni do badań klinicznych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Akalabrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W specjalnych badaniach dotyczących zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby (n=6), ekspozycja na akalabrutynib (AUC) była większa 1,9-krotnie, 1,5-krotnie i 5,3-krotnie, odpowiednio u osób z łagodnymi (n=6) (klasa A wg skali Childa-Pugha), umiarkowanymi (n=6) (klasa B wg skali Childa-Pugha) i ciężkimi (n=8) (klasa C wg skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie wykazano jednak istotnego wpływu na markery zdolności eliminacji leków, więc wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby był prawdopodobnie niedoszacowany w tym badaniu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych pomiędzy osobami z łagodnymi (n=79) i umiarkowanymi (n=6) zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od 1,5 do 3 razy GGN i dowolna aktywność AspAT) a osobami z prawidłową (n=613) czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i aktywność AspAT w GGN) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania akalabrutynibu.

Działanie genotoksyczne/mutagenne/fototoksyczne

Akalabrutynib nie wykazywał działania mutagennego w teście rewersji mutacji u bakterii (test Ames), w badaniu aberracji chromosomowych *in vitro* i w teście mikrojąderekowym w komórkach szpiku kostnego myszy *in vivo*.

Akalabrutynib wykazywał potencjalne działanie fotouczulające w badaniu fototoksyczności w warunkach *in vitro* z użyciem linii komórkowej 3T3 (patrz punkt 4.4).

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U szczurów w badaniu mikroskopowym zaobserwowano toksyczne działanie na trzustkę o nasileniu minimalnym do łagodnego (krwotok/pigment/zapalenie/włóknienie w wyspach) dla wszystkich poziomów dawki. W badaniach trwających do 6 miesięcy obserwowano działania na nerki o nasileniu minimalnym do łagodnego niebędące działaniami niepożądanymi (bazofilia w kanalikach, regeneracja kanalików i zapalenie), dla których wartość NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect level, najwyższa dawka, przy której nie obserwuje się działań niepożądanych) wyniosła 30 mg/kg mc./dobę u szczurów. Średnie ekspozycje (AUC) przy NOAEL u samców i samic szczurów stanowią odpowiednio 0,6-krotność i 1-krotność ekspozycji klinicznej po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę. Najmniejsza dawka, przy której obserwowano działania niepożądane (ang. Lowest Adverse Observed Effect Level - LOAEL) w postaci odwracalnych zmian w nerkach (umiarkowane zwyrodnienie kanalików nerkowych) i w wątrobie (martwica poszczególnych hepatocytów) w badaniu przewlekłej ekspozycji u szczurów, wynosiła 100 mg/kg/dobę i zapewniała margines ekspozycji 4,2 razy większy niż narażenie kliniczne po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę. W badaniach trwających 9 miesięcy prowadzonych na psach, wartość NOAEL wyniosła 10 mg/kg mc./dobę, co odpowiada ekspozycji stanowiącej 3-krotność klinicznej wartości AUC po podaniu zalecanej dawki klinicznej. U psów po podaniu dawki 30 mg/kg mc./dobę (9-krotność klinicznej wartości AUC) obserwowano minimalne zwyrodnienie kanalików nerkowych, nieznaczne zmniejszenie masy śledziony, przemijające zmniejszenie masy krwinek czerwonych w stopniu minimalnym do łagodnego, a także zwiększenie aktywności ALAT i ALP. Toksyczne działania na serce szczurów (krwawienie do mięśnia sercowego, zapalenie, martwica) i psów (zapalenie okołonaczyniowe/naczyniowe) obserwowano tylko u tych zwierząt, które umierały podczas badań po podaniu dawek większych niż maksymalna dawka tolerowana (ang. maximum tolerated dose, MTD). Ekspozycja u szczurów i psów, przy której obserwowano wpływ na serce była odpowiednio co najmniej 6,8 razy i 25 razy większa niż kliniczna wartość AUC. Ocena odwracalności zmian dotyczących serca nie była możliwa, ponieważ obserwowano je tylko dla dawek powyżej MTD.

Toksyczny wpływ na rozród

Nie zaobserwowano wpływu na płodność u samic i samców szczurów przy ekspozycji odpowiednio 10- lub 9-krotnie większej niż kliniczna wartość AUC dla zalecanej dawki.

U ciężarnych szczurów nie obserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu oraz przeżycie przy narażeniu około 9-krotnie większym niż AUC u pacjentów po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę. W dwóch badaniach reprodukcji prowadzonych na szczurach, dystocję (przedłużający się/trudny poród) obserwowano przy narażeniu >2,3 razy większym niż narażenie w warunkach klinicznych po podaniu dawki 100 mg dwa razy na dobę. Obecność akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu potwierdzono w osoczu płodów szczura. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit były obecne w mleku samic szczurów w okresie laktacji.

W badaniu zarodków i płodów u ciężarnych królików obserwowano zmniejszoną masę ciała płodów i opóźnione kostnienie przy poziomie narażenia powodującym toksyczne działanie na matkę, który był 2,4 razy większy niż wartość AUC u ludzi po podaniu zalecanej dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna, bezwodna
Skrobia kukurydziana częściowo żelowana
Magnezu stearynian (E470b)
Karboksymetyloskrobia sodowa

Oślonka kapsułki

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarmin (E132)

Tusz drukarski

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)
Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z Aluminium/Aluminium oznaczone symbolami słońca/księżycy zawierające 6 lub 8 kapsułek twardych. Pudełka tekturowe po 56 lub 60 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1479/001

EU/1/20/1479/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 listopada 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24 czerwca 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.