

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Calquence 100 mg capsule tari

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține acalabrutinib 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă tare (capsulă).

Capsulă cu corp de culoare galbenă și capac de culoare albastră, de mărimea 1 (20 mm), inscripționată cu „ACA 100 mg” cu cerneală neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze totale de 200 mg). Pentru informații referitoare la dozele recomandate de obinutuzumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru obinutuzumab.

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu Calquence trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Ajustarea dozelor

Reacții adverse

Recomandările privind modificarea dozelor de Calquence în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea Calquence Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore
	A treia	Se va întrerupe administrarea Calquence Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea Calquence în doze de 100 mg o dată pe zi
	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu Calquence

*Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Interacțiuni

În tabelul 2 sunt prezentate recomandările cu privire la utilizarea Calquence concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A și cu medicamente care reduc secreția acidului gastric (vezi pct. 4.5).

Tabelul 2. Utilizarea concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A și cu medicamente care reduc secreția acidului gastric

	Medicamentul administrat concomitent	Recomandări privind utilizarea Calquence
Inhibitori CYP3A	Inhibitor puternic al CYP3A	Utilizarea concomitentă trebuie evitată. Dacă acești inhibitori se vor utiliza pe termen scurt (cum ar fi anti-infecțioasele, utilizate până la șapte zile), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt.
	Inhibitor moderat al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozelor. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția reacțiilor adverse în cazul administrării de inhibitori moderați ai CYP3A.
	Inhibitor ușor al CYP3A	Nu este necesară ajustarea dozelor.

Inductori ai CYP3A	Inductor puternic al CYP3A	Utilizarea concomitentă trebuie evitată.
Medicamente ce reduc secreția de acid gastric	Inhibitori de pompă de protoni	Utilizarea concomitentă trebuie evitată.
	Antagoniști ai receptorilor histaminergici H2	Calquence trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) administrarea unui antagonist al receptorilor histaminergici H2.
	Medicamente antiacide	Intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore.

Doze omise

Dacă pacientul omite să-și administreze o doză de Calquence și au trecut mai mult de 3 ore de la momentul programat pentru administrare, pacientul trebuie instruit să ia următoarea doză conform schemei terapeutice obișnuite. Nu trebuie administrată o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la pacienți cu insuficiență renală. Studiile clinice cu Calquence au inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). Trebuie menținută o hidratare adecvată și nivelurile serice ale creatininei trebuie monitorizate periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra Calquence numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții dializați (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B sau valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valori ale AST). Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie atent monitorizați pentru semne de toxicitate. Nu se recomandă utilizarea Calquence la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C sau valori ale bilirubinei totale de >3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST) (vezi pct. 5.2).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Calquence la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Calquence este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5). Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu obinituzumab au apărut evenimente hemoragice majore, inclusiv hemoragii gastro-intestinale sau la nivelul sistemului nervos central, unele dintre acestea având consecințe letale. Aceste evenimente au survenit la pacienți cu, dar și fără trombocitopenie. Per ansamblu, evenimentele de sângerare au fost de tip mai puțin sever, cum ar fi apariția echimozelor și peteșilor (vezi pct. 4.8).

Mecanismul de la baza evenimentelor de sângerare nu este bine înțeles.

Pacienții tratați cu agenți antitrombotici pot fi expuși unui risc crescut de apariție a hemoragiilor. Dacă este necesar din punct de vedere medical, se recomandă prudență în administrare concomitent cu medicamente antitrombotice și trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară a pacienților pentru apariția eventualelor semne de sângerare. Warfarina sau alți inhibitori ai vitaminei K nu trebuie administrați concomitent cu Calquence.

În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu Calquence timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție.

Infecții

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu obinituzumab au apărut cazuri de infecții grave (bacteriene, virale sau fungice), inclusiv evenimente letale. Aceste infecții au survenit preponderent în absența neutropeniei de gradul 3 sau 4, infecția neutropenică fiind raportată la 1,9% din totalitatea pacienților. Au fost înregistrate cazuri de infecții determinate de reactivarea virusului hepatitic B (VHB) și a virusului herpes zoster (VHZ), cazuri de aspergiloză și leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 4.8).

Reactivare virală

S-au raportat cazuri de reactivare virală a hepatitei B la pacienții cărora li se administra Calquence. Înainte de inițierea tratamentului cu Calquence trebuie determinat statusul serologic al virusului hepatitic B (VHB). Dacă pacienții sunt pozitivi la testul serologic pentru hepatita B, înainte de a începe tratamentul

trebuie consultat un medic specialist în hepatologie și pacientul trebuie monitorizat și gestionat conform standardelor medicale locale pentru a se preveni reactivarea hepatitei B.

Au fost raportate cazuri de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), inclusiv cazuri letale, după administrarea Calquence în contextul utilizării anterioare sau concomitente a unei terapii imunosupresoare. Medicii trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial al pacienților cu semne sau simptome noi sau agravate de natură neurologică, cognitivă sau comportamentală. Dacă se suspicionează LMP, trebuie efectuate evaluările diagnostice corespunzătoare și tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt până la excluderea LMP. Dacă există orice suspiciune, se recomandă trimiterea pacientului la neurolog în vederea efectuării de teste diagnostice adecvate pentru LMP, inclusiv RMN, de preferință cu substanță de contrast, testarea lichidului cefalorahidian (LCR) pentru prezența ADN-ului viral al JC și trebuie avută în vedere repetarea evaluărilor neurologice.

În cazul pacienților cu risc crescut de infecții oportuniste trebuie avut în vedere tratamentul profilactic în conformitate cu standardul de îngrijire. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și tratați după cum este adecvat din punct de vedere medical.

Citopenii

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu obinutuzumab au fost înregistrate citopenii de gradul 3 sau 4, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie apărute în cursul tratamentului. Valorile hemoleucogramei trebuie monitorizate după cum este indicat din punct de vedere medical (vezi pct. 4.8).

A doua malignitate primară

La pacienții cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu obinutuzumab a apărut și a doua malignitate primară, inclusiv cancer cutanat sau non-cutanat. Cazurile de cancer cutanat au fost frecvent raportate. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare (vezi pct. 4.8).

Fibrilație atrială

În rândul pacienților cu malignități hematologice tratați cu Calquence în monoterapie sau în asocieri cu obinutuzumab au apărut cazuri de fibrilație atrială/flutter atrial. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor (de exemplu, palpitații, amețeală, sincopă, durere toracică, dispnee) de fibrilație atrială și flutter atrial, cu efectuarea unei ECG atunci când este indicat medical (vezi pct. 4.5 și 4.2). La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu Calquence, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât Calquence.

Alte medicamente

Administrarea de inhibitori puternici ai CYP3A concomitent cu Calquence poate determina creșterea expunerii la acalabrutinib și, în consecință, creșterea riscului de apariție a toxicităților. Invers, administrarea de inductori ai CYP3A concomitent cu Calquence poate determina scăderea expunerii la acalabrutinib, cu riscul implicit de pierdere a eficacității. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată. Dacă acești inhibitori vor fi utilizați pe termen scurt (cum sunt medicamentele anti-infecțioase administrate până la 7 zile), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt. În

cazul în care este administrat un inhibitor moderat al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 4.5). Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului de ineficacitate a tratamentului.

Calquence conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acalabrutinib și metabolitul său activ sunt metabolizați preponderent de enzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4) și ambii constituie substraturi pentru P-gp și proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Substanțe active care pot crește concentrațiile plasmatice de acalabrutinib

Inhibitori ai CYP3A/P-gp

Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A/P-gp (itraconazol în doză de 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile) a crescut valorile C_{max} și ASC pentru acalabrutinib de 3,9 ori și, respectiv, de 5,0 ori la voluntari sănătoși (N=17).

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A/P-gp trebuie evitată. În cazul în care este necesară utilizarea pe termen scurt a inhibitorilor puternici de CYP3A/P-gp (de exemplu, ketaconazol, conivaptan, claritromicină, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol), tratamentul cu Calquence trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (fluconazol 400 mg în doză unică sau isavuconazol 200 mg în doză repetată timp de 5 zile) la voluntari sănătoși a crescut valorile C_{max} și ASC pentru acalabrutinib de 1,4 până la 2 ori, în timp ce valorile C_{max} și ASC pentru metabolitul activ ACP-5862 au scăzut de 0,65 ori până la 0,88 ori, comparativ cu administrarea acalabrutinib în monoterapie. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Substanțe active care pot scădea concentrațiile plasmatice de acalabrutinib

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă cu un inductor puternic al CYP3A (rifampicină în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 9 zile) a scăzut valorile C_{max} și ASC pentru acalabrutinib cu 68% și, respectiv, cu 77% la voluntari sănătoși (N=24).

Administrarea concomitentă cu inductori potenți ai activității CYP3A (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină) trebuie evitată. Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod imprevizibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

Medicamente care scad secreția de acid gastric

Solubilitatea acalabrutinib scade odată cu creșterea pH-ului. Administrarea acalabrutinib concomitent cu

un medicament antiacid (carbonat de calciu în doză de 1 g) a scăzut valoarea ASC a acalabrutinib cu 53% la subiecți sănătoși. Administrarea concomitent cu un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol 40 mg timp de 5 zile) a scăzut ASC pentru acalabrutinib cu 43%.

Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H₂ (de exemplu, ranitidină sau famotidină). În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore (vezi pct. 4.2). În cazul utilizării de antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂, Calquence trebuie administrat cu 2 ore înainte de (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.

Din cauza efectului de lungă durată al inhibitorilor de pompă de protoni, este posibil ca decalajul în timp față de momentul administrării dozelor de inhibitori de pompă de protoni să nu elimine riscul de interacțiune cu Calquence și de aceea trebuie evitată administrarea concomitentă (vezi pct. 4.2).

Substanțe active ale căror concentrații plasmatică pot fi modificate de Calquence

Substraturi pentru CYP3A

Pe baza datelor din studiile *in vitro*, nu se poate exclude posibilitatea ca acalabrutinib să inhibe CYP3A4 la nivel intestinal și să crească astfel expunerea la medicamentele-substrat pentru CYP3A4 susceptibile a fi metabolizate de enzimele CYP3A din intestin. Se recomandă prudență în cazul utilizării acalabrutinib concomitent cu medicamente substrat pentru CYP3A4, cu interval terapeutic îngust și care se administrează pe cale orală (precum ciclosporină, ergotamină, pimoizidă).

Efectul acalabrutinib asupra medicamentelor substrat pentru CYP1A2

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib induce activitatea CYP1A2. Administrarea acalabrutinib concomitent cu substraturi pentru CYP1A2 (de exemplu, teofilină, cafeină) poate scădea expunerea la aceste medicamente.

Efectele acalabrutinib și ale metabolitului său activ, ACP-5862, asupra sistemelor transportoare de medicamente

Acalabrutinib poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru BCRP (de exemplu, metotrexatul) administrate simultan, prin inhibiția BCRP de la nivel intestinal (vezi pct. 5.2). Pentru a reduce la minimum posibilitatea unei interacțiuni la nivel gastrointestinal (GI), medicamentele substrat pentru BCRP cu administrare pe cale orală și cu interval terapeutic îngust, precum metotrexatul, trebuie administrate cu cel puțin 6 ore înainte sau după acalabrutinib.

ACP-5862 poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru MATE1 (de exemplu, metforminul) administrate simultan, prin inhibiția MATE1 (vezi pct. 5.2). Pacienții tratați concomitent cu medicamente a căror eliminare depinde de transportorul MATE1 (precum metforminul) trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de modificare a tolerabilității ca urmare a creșterii expunerii la medicația administrată concomitent cu Calquence.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu Calquence.

Sarcina

Nu există date sau există un volum limitat de date privind utilizarea acalabrutinib la femeile gravide. Pe baza rezultatelor din studiile la animale, este posibil să existe un risc pentru făt asociat cu expunerea la acalabrutinib pe durata sarcinii. Au fost observate cazuri de distocie (travaliu dificil sau prelungit) la șobolan, iar administrarea la femele de iepure gestante s-a asociat cu reducerea creșterii fetale (vezi pct. 5.3).

Calquence nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acalabrutinib se excretă în laptele uman. Nu există date cu privire la efectele acalabrutinib asupra sugarului sau asupra producției de lapte. Prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ a fost depistată în laptele matern al femelelor de șobolan. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Calquence și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele Calquence asupra fertilității la om. În cadrul unui studiu non-clinic în care s-a administrat acalabrutinib la șobolani masculi și femele nu au fost observate efecte adverse asupra parametrilor de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Calquence nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pe durata tratamentului cu acalabrutinib au fost raportate stări de oboseală și amețeli, iar pacienții care manifestă aceste simptome trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje decât după dispariția acestora.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În rândul celor 1040 pacienți tratați cu Calquence în monoterapie, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse induse de medicament (RAIM), de orice grad, raportate la pacienți au fost infecțiile (66,7%), cefaleea (37,8%), diareea (36,7%), echimozele (34,1%), durerea musculo-scheletică (33,1%), greața (21,7%), fatigabilitatea (21,3%), tusea (21%) și erupțiile cutanate tranzitorii (20,3%). Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de gradul ≥ 3 au fost infecțiile (17,6%), leucopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) și anemia (7,8%).

În rândul celor 223 de pacienți tratați cu Calquence în asociere, cele mai frecvente ($\geq 20\%$) RAIM de orice grad raportate la pacienți au fost infecțiile (74%), durerea musculo-scheletică (44,8%), diareea (43,9%), cefaleea (43%), leucopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), tusea (30,5%), fatigabilitatea (30,5%), artralgia (26,9%), greața (26,9%), amețeala (23,8%) și constipația (20,2%). Cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$) reacții adverse induse de medicament cu severitate de gradul ≥ 3 au fost leucopenia (30%), neutropenia (30%), infecțiile (21,5%), trombocitopenia (9%) și anemia (5,8%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse induse de medicament (RAIM) au fost identificate în studiile clinice derulate la pacienți cărora li s-a administrat Calquence pentru tratamentul malignităților hematologice. Durata mediană a tratamentului cu Calquence conform datelor cumulate din studii a fost de 26,2 luni.

Reacțiile adverse induse de medicament sunt enumerate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente. De asemenea, categoriile corespunzătoare de frecvență pentru fiecare RAIM sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse induse de medicament* la pacienți cu malignități hematologice tratați cu acalabrutinib în monoterapie (n=1040)

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Frecvența totală (toate gradele CTCAE)	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE $\geq 3^\dagger$
Infecții și infestări	Infecții la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente (22%)	0,8%
	Sinuzită	Foarte frecvente (10,7%)	0,3%
	Pneumonie	Frecvente (8,7%)	5,1%
	Infecție la nivelul tractului urinar	Frecvente (8,5%)	1,5%
	Rinofaringită	Frecvente (7,4%)	0%
	Bronșită	Frecvente (7,6%)	0,3%
	Infecții cu virus herpetic [†]	Frecvente (5,9%)	0,7%
	Infecții cu Aspergillus [†]	Mai puțin frecvente (0,5%)	0,4%
	Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (0,1%)	0,1%
Neoplasme benigne, maligne și de tip nedeterminat	A doua malignitate primară [†]	Foarte frecvente (12,2%)	4,1%
	Cancer cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (6,6%)	0,5%
	ADMP cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (6,5%)	3,8%

Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie [†]	Foarte frecvente (15,7%)	14,2%
	Anemie [†]	Foarte frecvente (13,8%)	7,8%
	Trombocitopenie [†]	Frecvente (8,9%)	4,8%
	Limfocitoză	Mai puțin frecvente (0,3%)	0,2%
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală [±]	Mai puțin frecvente (0,5%)	0,4%
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (37,8%)	1,1%
	Amețeală	Foarte frecvente (13,4%)	0,2%
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială/flutter atrial [†]	Frecvente (4,4%)	1,3%
Tulburări vasculare	Echimoze [†]	Foarte frecvente (34,1%)	0%
	Contuzii	Foarte frecvente (21,7%)	0%
	Peteșii	Foarte frecvente (10,7%)	0%
	Echimoze	Frecvente (6,3%)	
	Hemoragie/hematom [†]	Foarte frecvente (12,6%)	1,8%
	Hemoragie gastro-intestinală	Frecvente (2,3%)	0,6%
	Hemoragie intracraniană	Frecvente (1%)	0,5%
	Epistaxis	Frecvente (7%)	0,3%
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente (36,7%)	2,6%
	Greață	Foarte frecvente (21,7%)	1,2%
	Constipație	Foarte frecvente (14,5%)	0,1%
	Vărsături	Foarte frecvente (13,3%)	0,9%
	Durere abdominală	Foarte frecvente (12,5%)	1%
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie [†]	Foarte frecvente (20,3%)	0,6%
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică [†]	Foarte frecvente (33,1%)	1,5%
	Artralgie	Foarte frecvente (19,1%)	0,7%
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente (21,3%)	1,7%
	Astenie	Frecvente (5,3%)	0,8%
	Scăderea valorilor hemoglobinei [§]	Foarte frecvente (42,6%)	10,1%
	Scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) [§]	Foarte frecvente (41,8%)	20,7%

Investigații diagnostice[†] (constatări bazate pe rezultatele testelor)	Scăderea numărului de trombocite [§]	Foarte frecvente (31,1%)	6,9%
---	---	--------------------------	------

*Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

[†]Inclunde mai mulți termeni ce denotă RAIM.

±În studiul ASCEND a fost înregistrat un caz de sindrom de liză tumorală indus de medicament în brațul cu acalabrutinib.

§Reprezintă incidența valorilor rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

¶Prezentate pe grade de severitate CTCAE.

Tabelul 4. Reacții adverse induse de medicament* la pacienții cu malignități hematologice tratați cu acalabrutinib ca terapie asociată (n=223)

ASO MedDRA	Termen MedDRA	Frecvența totală (toate gradele CTCAE)	Frecvența reacțiilor de grad CTCAE ≥ 3 [†]
Infecții și infestări	Infecții la nivelul tractului respirator superior	Foarte frecvente (31,4%)	1,8%
	Sinuzită	Foarte frecvente (15,2%)	0,4%
	Rinofaringită	Foarte frecvente (13,5%)	0,4%
	Infecție la nivelul tractului urinar	Foarte frecvente (13%)	0,9%
	Pneumonie	Foarte frecvente (10,8%)	5,4%
	Bronșită	Frecvente (9,9%)	0%
	Infecții cu virus herpetic [†]	Frecvente (6,7%)	1,3%
	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	Mai puțin frecvente (0,4%)	0,4%
	Reactivarea hepatitei B	Mai puțin frecvente (0,9%)	0,1%
	Infecții cu Aspergillus [†]	Foarte rare (0%)	0%
Neoplasme benigne, maligne și de tip nedeterminat	A doua malignitate primară [†]	Foarte frecvente (13%)	4,0%
	Cancer cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (7,6%)	0,4%
	ADMP cu excepția cancerului cutanat de alt tip decât melanomul [†]	Frecvente (6,3%)	3,6%
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie [†]	Foarte frecvente (31,8%)	30%
	Trombocitopenie [†]	Foarte frecvente (13,9%)	9%
	Anemie [†]	Foarte frecvente (11,7%)	5,8%

	Limfocitoză	Mai puțin frecvente (0,4%)	0,4%
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală [±]	Mai puțin frecvente (1,8%)	1,3%
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente (43%)	0,9%
	Amețeală	Foarte frecvente (23,8%)	0%
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială/flutter atrial [†]	Frecvente (3,1%)	0,9%
Tulburări vasculare	Echimoze [†]	Foarte frecvente (38,6%)	0%
	Contuzii	Foarte frecvente (27,4%)	0%
	Peteșii	Foarte frecvente (11,2%)	0%
	Echimoze	Frecvente (3,1%)	0%
	Hemoragie/hematom [†]	Foarte frecvente (17,5%)	1,3%
	Hemoragie gastro-intestinală	Frecvente (3,6%)	0,9%
	Hemoragie intracraniană	Mai puțin frecvente (0,9%)	0%
	Epistaxis	Frecvente (8,5%)	0%
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente (43,9%)	4,5%
	Greață	Foarte frecvente (26,9%)	0%
	Constipație	Foarte frecvente (20,2%)	0%
	Vărsături	Foarte frecvente (19,3%)	0,9%
	Durere abdominală [†]	Foarte frecvente (14,8%)	1,3%
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie [†]	Foarte frecvente (30,9%)	1,8%
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică [†]	Foarte frecvente (44,8%)	2,2%
	Artralgie	Foarte frecvente (26,9%)	1,3%
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Foarte frecvente (30,5%)	1,8%
	Astenie	Frecvente (7,6%)	0,4%
Investigații diagnostice[¶] (constatări bazate pe rezultatele testelor)	Scăderea numărului absolut de neutrofile (NAN) [§]	Foarte frecvente (57,4%)	35%
	Scăderea numărului de trombocite [§]	Foarte frecvente (46,2%)	10,8%
	Scăderea valorilor hemoglobinei [§]	Foarte frecvente (43,9%)	9%

*Conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

†Include mai mulți termeni ce denotă RAIM.

±În studiul ASCEND a fost înregistrat un caz de sindrom de liză tumorală indus de medicament în brațul cu acalabrutinib.

§Reprezintă incidența valorilor rezultatelor de laborator, nu a evenimentelor adverse raportate.

¶Prezentate pe grade de severitate CTCAE.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperea administrării și reducerea dozei din cauza reacțiilor adverse

În rândul celor 1040 de pacienți tratați cu Calquence în monoterapie, cazurile de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 9,3% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost pneumonia, trombocitopenia și diareea. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 4,2% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost reactivarea hepatitei B, sepsisul și diareea.

În rândul celor 223 de pacienți tratați cu Calquence ca terapie asociată, cazurile de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 10,8% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost pneumonia, trombocitopenia și diareea. Reducerile dozei din cauza reacțiilor adverse au fost raportate la 6,7% dintre pacienți. Principalele reacții adverse au fost neutropenia, diareea și vărsăturile.

Vârșnici

Dintre cei 1040 de pacienți din studiile clinice cu Calquence în monoterapie, 41% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 22% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului.

Dintre cei 223 de pacienți din studiile clinice cu Calquence ca terapie asociată cu obinituzumab, 47% au avut vârsta peste 65 de ani și sub 75 de ani și 26% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între pacienții cu vârsta ≥ 65 ani și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu acalabrutinib și simptomele supradozajului nu au fost stabilite. În caz de supradozaj, pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie inițiat tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, cod ATC: L01EL02.

Mecanism de acțiune

Acalabrutinib este un inhibitor selectiv al tirozin kinazei Bruton (*Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK este o moleculă de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (*B-cell antigen receptor*, BCR) și ale receptorilor citokinici. Semnalizarea BTK la nivelul celulelor B are ca rezultat supraviețuirea și proliferarea acestora și este necesară pentru adeziunea, traficul și chemotaxia celulelor.

Acalabrutinib și metabolitul său activ, ACP-5862, formează o legătură covalentă cu un rest de cisteină din situsul activ al BTK, determinând inactivarea ireversibilă a BTK cu interacțiuni minimale în afara țintei (off target).

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu malignități de celulă B cărora li s-a administrat acalabrutinib în doză de 100 mg de două ori pe zi, gradul median de ocupare a BTK la starea de echilibru $\geq 95\%$ în sângele periferic a fost menținut timp de 12 ore, având ca rezultat inactivarea BTK pe parcursul intervalului recomandat între administrările dozelor.

Electrofiziologia cardiacă

Efectul acalabrutinib asupra intervalului QTc a fost evaluat pe 46 de subiecți sănătoși de sex masculin și feminin în cadrul unui studiu clinic, randomizat, dublu-orb, asupra intervalului QT controlat cu placebo și comparator activ. La administrarea în doză supraterapeutică, de 4 ori mai mare decât doza maximă recomandată, Calquence nu a prelungit intervalul QT/QTc într-o măsură relevantă clinic (de exemplu, ≥ 10 ms) (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.3).

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienții cu LLC netratată anterior

Siguranța și eficacitatea Calquence în LLC netratată anterior a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ELEVATE-TN) la 535 de pacienți. Pacienților li s-a administrat Calquence în asociere cu obinutuzumab, Calquence în monoterapie sau obinutuzumab în asociere cu clorambucil. Studiul ELEVATE-TN a inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani ori peste sau cu vârsta între 18 și 65 de ani și afecțiuni medicale concomitente, iar 27,9% dintre pacienți au avut valori ale ClCr < 60 ml/min. Dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani, 16,1% au avut un scor CIRS-G median de 8. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în 3 brațe de tratament pentru a li se administra

- Calquence în asociere cu obinutuzumab (Calquence+G): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg

în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

- Calquence în monoterapie: Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.
- Obinutuzumab în asociere cu clorambucil (GClb): Obinutuzumab și clorambucil au fost administrate timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 1, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Clorambucil în doză de 0,5 mg/kg a fost administrat în zilele 1 și 15 ale ciclurilor 1-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și regiunea geografică (America de Nord și Europa Occidentală versus alte regiuni). După progresia confirmată a bolii, 45 de pacienți randomizați în brațul cu GClb au trecut la tratamentul cu Calquence în monoterapie. Tabelul 5 prezintă rezumativ caracteristicile demografice și caracteristicile bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul 5. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ELEVATE-TN) cu LLC netratată anterior

Caracteristică	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Sex masculin; %	62	62	59,9
Rasă caucaziană; %	91,6	95	93,2
Status de performanță ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	30,5	24,4	30,7
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea $\geq$ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoria citogenetică/FISH; %			
Deleția 17p	9,5	8,9	9
Deleția 11q	17,3	17,3	18,6
Mutația TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV fără mutații	57,5	66,5	65,5
Cariotip complex ($\geq$ 3 anomalii)	16,2	17,3	18,1
Stadiu 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

Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul de tratament cu Calquence+G comparativ cu brațul tratat cu GClb, evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) pe baza criteriilor din 2008 ale Grupului internațional de lucru asupra leucemiei limfocitare cronice (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL*), cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă mediană de urmărire de 28,3 luni, SFP evaluată de IRC a indicat o reducere cu 90%, semnificativă statistic, a riscului de progresie a bolii sau deces pentru pacienții cu LLC netratată anterior din brațul cu Calquence+G, comparativ cu pacienții

brațului cu GClb. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP sunt prezentate în Figura 1.

Tabelul 6. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ELEVATE-TN) la pacienți cu LLC

	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Supraviețuirea fără progresia bolii*			
Număr de evenimente (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PB, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Număr de decese (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	NA (34,2, NA)	22,6 (20,2, 27,6)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valoare p	<0,0001	<0,0001	-
Estimare la 24 de luni, % (ÎÎ 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Supraviețuirea generală^a			
Număr de decese (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)			
RRG, n (%) (ÎÎ 95%)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Valoare p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

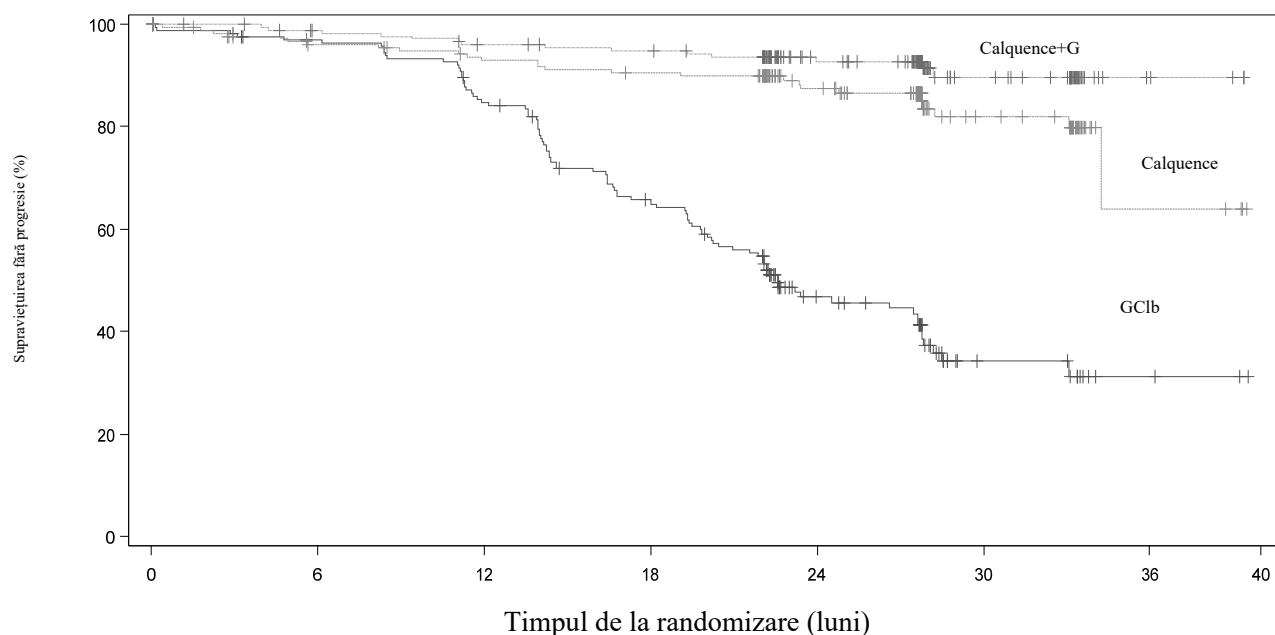
ÎÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial;

*Conform evaluării de către IRC

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

^a Mediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament.

Figura 1 Curba Kaplan-Meier a SFP evaluate de IRC la pacienții (ELEVATE-TN) cu LLC (populația ITT)



Număr de pacienți cu risc														
Luna	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

Rezultatele privind SFP pentru Calquence în asociere cu sau fără obinutuzumab au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației de pacienți cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 sau IGHV fără mutații), RR aferent SFP pentru Calquence asociat sau nu cu obinutuzumab comparativ cu obinutuzumab plus clorambucil a fost de 0,08 [ÎÎ 95% (0,04, 0,15)] și, respectiv, de 0,13 [ÎÎ 95% (0,08, 0,21)].

Tabelul 7. Analiza pe subgrupuri a SFP (studiul ELEVATE-TN)

	Calquence în monoterapie			Calquence+G		
	N	Risc relativ	ÎÎ 95%	N	Risc relativ	ÎÎ 95%
Toți subiecții	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)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutația TP53						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P sau/și mutația TP53						

Da	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nu	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Status IGHV						
Cu mutații	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Fără mutații	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)
Nu	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Cariotip complex						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nu	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea Calquence în LLC recidivată sau refractară au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ASCEND) la 310 pacienți cărora li s-a administrat minimum o terapie anterioară care nu includea inhibitori BCL-2 sau inhibitori ai receptorului celulelor B. Pacienților li s-a administrat Calquence în monoterapie sau terapia selectată de investigator fie idelalisib în asociere cu rituximab sau bendamustină în asociere cu rituximab. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra:

- Calquence în doză de 100 mg până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, sau
- La alegerea investigatorului:
 - Idelalisib în doză de 150 mg de două ori pe zi în asociere cu rituximab în doză de 375 mg/m² i.v. în ziua 1 a primului ciclu, apoi în doză de 500 mg/m² i.v. la fiecare două săptămâni până la 4 doze, iar ulterior la intervale de 4 săptămâni până la 3 doze, administrându-se în total 8 perfuzii.
 - Bendamustină în doză de 70 mg/m² (zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 28 de zile) în asociere cu rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, timp de până la 6 cicluri.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și numărul terapiilor anterioare (1 până la 3 versus ≥ 4). După progresia confirmată a bolii, 35 de pacienți randomizați la terapia aleasă de investigator fie idelalisib cu rituximab sau bendamustină cu rituximab au trecut la tratamentul cu Calquence. Tabelul 8 prezintă rezumatul caracteristicilor demografice și caracteristicilor bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul 8. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ASCEND) cu LLC

Caracteristică	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator dintre idelalisib + rituximab și bendamustină + rituximab N=155
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	68 (32-89)	67 (34-90)
Sex masculin; %	69,7	64,5
Rasă caucaziană; %	93,5	91,0
Status de performanță ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	85,3	79,0
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Numărul median de terapii anterioare pentru LLC (interval)	1 (1-8)	2 (1-10)
Numărul terapiilor anterioare pentru LLC; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Categoria citogenetică/FISH; %		
Deleția 17p	18,1	13,5
Deleția 11q	25,2	28,4
Mutația TP53	25,2	21,9
<i>IGHV</i> fără mutații	76,1	80,6
Cariotip complex (≥ 3 anomalii)	32,3	29,7
Stadiu 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

Obiectivul principal a fost SFP determinată de IRC pe baza criteriilor IWCLL 2008, cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă de urmărire mediană de 16,1 luni, SFP a indicat o reducere cu 69%, semnificativă statistic, a riscului de deces sau progresie a bolii pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 9. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 2.

Tabelul 9. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ASCEND) la pacienți cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	27(17,4)	68 (43,9)
PB, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Număr de decese (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	16,5 (14,0, 17,1)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
Valoare p	<0,0001	
Estimare la 15 de luni, % (ÎÎ 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Supraviețuirea generală^a		
Număr de decese (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)**		
RRG, n (%) (ÎÎ 95%)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Valoare p	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durata răspunsului (DR)		
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	13,6 (11,9, NA)

ÎÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial; PB = progresia bolii

*Conform evaluării IRC

^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P<0,6089 pentru SG.

**RCi și RPn au valori de 0.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

În ceea ce privește datele colectate pe termen lung, perioada mediană de urmărire a fost de 22,1 luni pentru Calquence și de 21,9 luni pentru IR/BR. Mediana SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Calquence și a fost de 16,8 luni în brațul cu IR/BR. Riscul relativ aferent SFP evaluate de INV pentru Calquence comparativ cu IR/BR a fost de 0,27 [ÎÎ 95%, 0,18 până la 0,40], ceea ce reprezintă o reducere cu 73% a riscului de deces sau progresie a bolii pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Rezultatele cu privire la eficacitate conform evaluărilor investigatorului (INV) sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10. Rezultatele privind eficacitatea din perioada de urmărire pe termen lung, conform evaluărilor INV la pacienții (ASCEND) cu LLC.

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii[*]		
Număr de evenimente (%)	35(22,6)	90 (58,1)

PB, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Număr de decese (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	16,8 (14,1, 22,4)
RR [†] (ÎÎ 95%)	0,27 (0,18, 0,40)	
Valoare p	<0,0001	
Estimare la 21 de luni, % (ÎÎ 95%)	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
Supraviețuirea generală^a		
Număr de decese (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%) [†]	0,78 (0,44, 1,40)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)**		
RRG, n (%)	124 (80)	130 (83,9)
(ÎÎ 95%)	(73, 85,5)	(77,3; 88,8)
Valoare p	0,3516	-
RC, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
RP, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Durata răspunsului (DR)		
Valoare mediană (ÎÎ 95%), luni	NA	18 (11,9, 19,8)

ÎÎ = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial; PB = progresia bolii

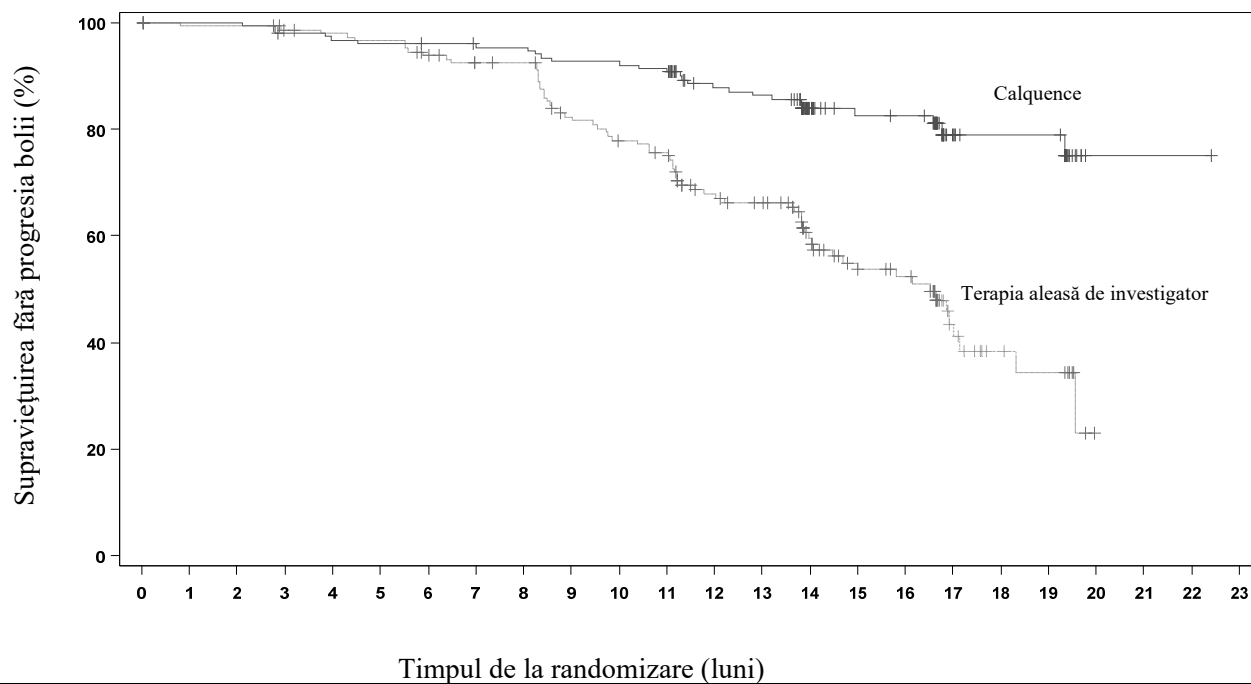
*Conform evaluării INV

^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P<0,4094 pentru SG.

**RCi și RPn au valori de 2 și 5.

[†]Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

Figura 2 Curba Kaplan-Meier a SFP evaluate de IRC la pacienții (ASCEND) cu LLC (populația ITT)



Număr de pacienți la risc																								
Luna	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0

acalabrutinib și de 1,0 oră pentru ACP-5862. Biodisponibilitatea absolută a Calquence a fost de 25%.

Efectul alimentelor asupra acalabrutinib

La voluntarii sănătoși, administrarea unei singure doze de 75 mg de acalabrutinib în timpul unei mese hipercalorice și cu conținut ridicat de grăsimi (aproximativ 918 calorii, 59 grame carbohidrați, 59 grame lipide și 39 grame proteine) nu a influențat valorile medii ale ASC comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valorile C_{max} rezultate au scăzut cu 69% și T_{max} a fost decalat cu 1-2 ore.

Distribuție

Proporția legării reversibile de proteinele plasmatică umane a fost de 99,4% pentru acalabrutinib și de 98,8% pentru ACP-5862. Raportul mediu sânge-plasmă *in vitro* a fost de 0,8 pentru acalabrutinib și de 0,7 pentru ACP-5862. Volumul de distribuție mediu la starea de echilibru (V_{ss}) a fost de aproximativ 34 l pentru acalabrutinib.

Biotransformare/metabolizare

In vitro, acalabrutinib este predominant metabolizat de enzimele CYP3A și în proporție minoră prin conjugarea cu glutatation și hidroliză amidică. ACP-5862 a fost identificat ca metabolit principal în plasmă, care ulterior a fost metabolizat în special prin oxidare mediată de CYP3A, cu o medie geometrică a expunerii (ASC) de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât expunerea la acalabrutinib. ACP-5862 are o putere de inhibiție a BTK cu aproximativ 50% mai mică decât cea a acalabrutinibului.

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 sau UGT2B7 la concentrații relevante clinic și probabilitatea ca acesta să afecteze clearance-ul medicamentelor substrat pentru aceste enzime ale CYP este foarte redusă.

Studiile *in vitro* indică faptul că ACP-5862 nu inhibă CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 sau UGT2B7 la concentrații relevante clinic și probabilitatea ca acesta să afecteze clearance-ul medicamentelor substrat pentru aceste enzime ale CYP este foarte redusă.

Interacțiuni cu proteinele transportoare

Studiile *in vitro* indică faptul că acalabrutinib și ACP-5862 sunt substraturi pentru P-gp și BCRP. Cu toate acestea, este improbabil ca administrarea concomitent cu inhibitori ai BCRP să determine interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic. Administrarea concomitent cu un inhibitor al OATP1B1/1B3 (rifampicină în doză unică de 600 mg) a determinat o creștere a valorilor C_{max} și ASC ale acalabrutinib de 1,2 ori și, respectiv, de 1,4 ori (N=24, subiecți sănătoși), ceea ce nu este relevant din punct de vedere clinic.

La administrarea în concentrații relevante clinic, acalabrutinib și ACP-5862 nu inhibă P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 și MATE2-K. Acalabrutinib poate inhiba BCRP de la nivel intestinal, în timp ce ACP-5862 poate inhiba MATE1 la administrarea în concentrații relevante clinic (vezi pct. 4.5). Acalabrutinib nu inhibă MATE1, iar ACP-5862 nu inhibă BCRP la administrarea în concentrații relevante clinic.

Eliminare

După administrarea unei singure doze orale de 100 mg de acalabrutinib, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru acalabrutinib a fost de 1 până la 2 ore. Pentru metabolitul activ ACP-5862, $t_{1/2}$ a fost de aproximativ 7 ore.

Valoarea medie a clearance-ului oral aparent (CL/F) a fost de 134 l/oră pentru acalabrutinib și de 22 l/oră pentru ACP-5862 la toți pacienții cu afecțiuni maligne cu celule B.

După administrarea unei singure doze de 100 mg de acalabrutinib marcate radioactiv [^{14}C] la voluntari sănătoși, 84% din doza administrată a fost recuperată din materiile fecale și 12% din doză a fost recuperată din urină, mai puțin de 2% din doză fiind excretată sub formă de acalabrutinib nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (>18 ani), sexul, rasa (caucaziană, afro-americană) și greutatea corporală nu au avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii acalabrutinib și a metabolitului său activ, ACP-5862.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu Calquence la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență renală

Acalabrutinib este eliminat în proporție minimală pe cale renală. Nu s-a efectuat niciun studiu farmacocinetic la pacienți cu insuficiență renală.

Pe baza analizei FC populaționale, nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere farmacocinetic între cei 408 de subiecți cu insuficiență renală ușoară (eGFR între 60 și 89 ml/min/1,73 m², conform estimării prin ecuația MDRD), cei 109 subiecți cu insuficiență renală moderată (eGFR între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) și cei 192 de subiecți cu funcție renală în parametri normali (eGFR mai mare sau egală cu 90 ml/min/1,73 m²). Farmacocinetica acalabrutinibului nu a fost caracterizată la pacienți cu insuficiență renală severă (eGFR sub 29 ml/min/1,73 m²) sau la cei cu insuficiență renală necesitând tratament prin dializă. Pacienții cu niveluri ale creatininei de 2,5 mai mari decât LSVN instituțională nu au fost incluși în studiile clinice (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Acalabrutinib este metabolizat pe cale hepatică. În studiile dedicate efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică (IH) comparativ cu pacienți cu funcție hepatică normală (n=6), expunerea la acalabrutinib (ASC) a crescut de 1,9 ori, 1,5 ori și de 5,3 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (n=6) (clasa Child-Pugh A), moderată (n=6) (clasa Child-Pugh B) și, respectiv, severă (n=8) (clasa Child-Pugh C). La subiecții din grupul cu IH moderată, modificările markerilor relevanți pentru capacitatea de eliminare a medicamentelor nu au fost însă semnificative, prin urmare este posibil ca efectul insuficienței hepatice moderate să fi fost subestimat în cadrul acestui studiu. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu au fost observate diferențe relevante clinic între subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n=79) sau moderată (n=6) (valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST) și cei cu funcție hepatică normală (n=613) (valori ale bilirubinei totale și AST în limitele LSVN) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenicitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu acalabrutinib.

Genotoxicitate/mutagenicitate/fototoxicitate

Acalabrutinib nu a fost mutagen în cadrul testului mutației inverse bacteriene, al testului *in vitro* pentru detectarea aberațiilor cromozomiale sau al testului *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei hematogene la șoarece.

Pe baza testelor de fototoxicitate *in vitro* pe linii celulare 3T3, se consideră că acalabrutinib prezintă un risc scăzut de fototoxicitate la om.

Toxicitatea după doze repetate

La șobolani au fost observate modificări microscopice la nivelul pancreasului, minimale până la ușoare ca severitate (hemoragie/pigmenți/inflamație/fibroză în insulele pancreatice) la toate dozele testate. Au fost observate modificări non-adverse, minimale până la ușoare ca severitate, la nivelul rinichilor (bazofilie tubulară, regenerare tubulară și inflamație) în studii cu durata de până la 6 luni în care s-a administrat la șobolani doza maximă fără efecte adverse observabile (*No Observed Adverse Effect level*, NOAEL) de 30 mg/kg și zi. Expunerile medii (ASC) în cazul administrării NOAEL la șobolani masculi și femele corespund unui nivel de 0,6 ori și respectiv 1,0 ori expunerea clinică la doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. Doza minimă cu efecte adverse observabile (*Lowest Adverse Observed Effect Level*, LOAEL) la care au fost înregistrate modificări reversibile la nivel renal (degenerare tubulară moderată) și hepatic (necroza hepatocitelor individuale) în studiul pe termen lung la șobolani a fost de 100 mg/kg și zi, și a determinat o expunere de 4,2 ori mai mare decât expunerea cu doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. În studii cu durata de 9 luni efectuate pe câini, NOAEL a fost de 10 mg/kg și zi, ceea ce corespunde unei expuneri de 3 ori mai mare decât ASC la doza clinică recomandată. La administrarea unei doze de 30 mg/kg și zi la câini (de 9 ori mai mare decât ASC clinică) au fost observate degenerări tubulare minimale la nivelul rinichilor, scăderi ușoare ale greutății splinei, scăderi tranzitorii, minimale până la ușoare, ale masei eritrocitare și creșteri ale ALT și ALP. Toxicitățile cardiace la șobolani (hemoragie, inflamație, necroză miocardică) și câini (inflamație perivasculară/vasculară) au fost înregistrate numai la animale decedate pe parcursul studiilor, în contextul administrării de doze mai mari decât doza maximă tolerată (DMT). Expunerile la șobolani și câini asociate cu modificări cardiace au fost cel puțin de 6,8 ori și, respectiv, de 25 ori mai mari decât ASC clinică. Reversibilitatea acestor modificări cardiace nu a putut fi evaluată deoarece acestea au fost observate numai la administrarea unor doze peste DMT.

Efectele toxice asupra funcției de reproducere

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la șobolani masculi sau femele la expuneri de 10 sau, respectiv, 9 ori mai mari decât ASC clinică la doza recomandată.

Nu au fost observate efecte asupra dezvoltării și supraviețuirii embrio-fetale la femelele de șobolan gestante, în cazul unor expuneri de aproximativ 9 ori mai mari decât ASC observată la pacienții tratați cu doza recomandată de 100 mg de două ori pe zi. În două studii de evaluare a efectelor asupra reproducerii la șobolani, au fost observate cazuri de distocie (travaliu dificil/prelungit) la expuneri de >2,3 ori mai mari decât expunerea clinică la doza de 100 mg de două ori pe zi. S-a confirmat prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ în plasma fetoșilor de șobolan. Prezența acalabrutinib și a metabolitului său activ a fost depistată în laptele matern al femelelor de șobolan.

Într-un studiu de toxicitate embrio-fetală pe femele de iepure gestante au fost observate scăderi ale greutății fetoșilor și întârzieri ale osificării la niveluri de expunere asociate cu toxicitate maternă care au fost de 2,4 ori mai mari decât valorile ASC la om atunci când s-a administrat doza recomandată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidon de porumb parțial pregelatinizat
Stearat de magneziu (E470b)
Amidonglicolat de sodiu

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Carmin indigo (E132)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol (E1520)
Hidroxid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu cu simbolurile soarelui/lunii care conțin 6 sau 8 capsule tari. Cutii a câte 56 sau 60 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11 noiembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.