

## INFORMACJA O LEKU

**Calquence (akalabrutynib)** - 100 mg tabletki powlekane

**Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg akalabrutynibu (w postaci akalabrutynibu maleinianu). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

**Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana (tabletki). Pomarańczowa, owalna, dwuwypukła tabletka o wymiarach 7,5 x 13 mm, z napisem "ACA 100" wytłoczonym na jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

**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 skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, 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. Produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT). Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL), wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK.

**Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego Calquence stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego Calquence wynosi około 12 godzin. W przypadku schematów leczenia skojarzonego należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego w celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania (szczegółowe informacje dotyczące schematów leczenia skojarzonego, patrz punkt 5.1 ChPL). *Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem* Leczenie produktem Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. *Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu* Leczenie produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu należy kontynuować do czasu progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub ukończenia 14 cykli leczenia (każdy cykl trwa 28 dni). Podawanie produktu leczniczego Calquence należy rozpocząć w 1. dniu 1. cyklu i podawać łącznie przez 14 cykli. Wenetoklaks należy podawać w 1. dniu 3. cyklu łącznie przez 12 cykli, począwszy od dawki 20 mg i zwiększając ją co tydzień do dawki 50 mg, 100 mg, 200 mg i ostatecznie do 400 mg. Jeśli produkt leczniczy Calquence jest podawany w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem, obinutuzumab należy podać w dawce 100 mg w 1. dniu 2. cyklu, a następnie w dawce 900 mg, którą można podać w 1. lub 2. dniu. Obinutuzumab należy podawać w dawce 1 000 mg w 8. i 15. dniu 2. cyklu, a następnie w dawce 1 000 mg w 1. dniu cykli od 3. do 7. Obinutuzumab podaje się łącznie przez 6 cykli. *Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem* Podawanie produktu leczniczego Calquence należy rozpocząć w 1. dniu 1. cyklu (każdy cykl trwa 28 dni) i kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Bendamustynę należy podawać w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu każdego cyklu, łącznie przez 6 cykli. Rytuksymab należy podawać w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu łącznie przez 6 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa [ang. partial response, PR] lub odpowiedź całkowita [ang. complete response, CR]) po pierwszych 6 cyklach mogą otrzymać leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu co drugiego cyklu przez maksymalnie 12 dodatkowych dawek, począwszy od cyklu 8. i maksymalnie do cyklu 30. Dostosowanie dawki *Działania niepożądane* Zalecane

modyfikacje dawkowania produktu Calquence z powodu wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia u pacjentów otrzymujących Calquence w monoterapii, Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem i Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu przedstawiono w tabeli 1. Zalecane modyfikacje dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych\***

| Działanie niepożądane                                                                                                                                                                                   | Wystąpienie działania niepożądanego | Modyfikacja dawki<br>(Dawka początkowa = 100 mg co około 12 godzin)                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Małopłytkowość 3. stopnia z krwawieniem,<br>Małopłytkowość 4. stopnia<br>Neutropenia 4. stopnia,<br>trwająca dłużej niż 7 dni<br><br>Toksyeczności 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 5.0.

**Tabela 2. Zalecane dostosowanie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych\* stopnia  $\geq 3$ . u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem**

| Działanie niepożądane | Modyfikacja dawki bendamustyny <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Modyfikacja dawki produktu leczniczego Calquence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenia           | W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub stopnia 4. <sup>‡</sup> :<br>Przerwać podawanie bendamustyny. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia $\leq 2$ . lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m <sup>2</sup> pc.<br>Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki. | Jeśli neutropenia stopnia 4. trwa dłużej niż 7 dni, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia $\leq 2$ . lub powrotu do stanu początkowego podawanie produktu leczniczego Calquence można wznowić w dawce początkowej (pierwsze wystąpienie działania niepożądanego) lub ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę (drugie i trzecie wystąpienie działania niepożądanego). <sup>¶</sup><br>Po czwartym wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence. |
| Małopłytkowość        | W przypadku wystąpienia małopłytkowości stopnia 3. lub stopnia 4.:                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Jeśli wystąpi małopłytkowość stopnia 3. z istotnym krwawieniem lub małopłytkowość stopnia 4., należy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| <b>Działanie niepożądane</b>                                                                                        | <b>Modyfikacja dawki bendamustyny<sup>†</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Modyfikacja dawki produktu leczniczego Calquence</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | <p>Przerwać podawanie bendamustyny.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia <math>\leq 2</math>. lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki.</p> | <p>przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia <math>\leq 2</math>. lub powrotu do stanu początkowego podawanie produktu leczniczego Calquence można wznowić w dawce początkowej (pierwsze wystąpienie działania niepożądanego) lub ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę (drugie i trzecie wystąpienie działania niepożądanego).<sup>†</sup></p> <p>Należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence po trzecim wystąpieniu działania niepożądanego w postaci małopłytkowości z istotnym krwawieniem.</p> <p>Po czwartym wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.</p> |
| Inne toksyczności hematologiczne stopnia 4. <sup>§</sup> lub inne toksyczności stopnia 3. niepoddające się leczeniu | <p>Przerwać podawanie bendamustyny.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia <math>\leq 2</math>. lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki.</p> | <p>Przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia <math>\leq 2</math>. lub powrotu do stanu początkowego podawanie produktu leczniczego Calquence można wznowić w dawce początkowej (pierwsze wystąpienie działania niepożądanego) lub ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę (drugie i trzecie wystąpienie działania niepożądanego).<sup>†</sup></p> <p>Po czwartym wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.</p>                                                                                                                                                                   |
| Toksyczności niehematologiczne stopnia 3. lub wyższego                                                              | <p>Przerwać podawanie bendamustyny.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki.</p>                   | <p>Przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence.</p> <p>Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 2. lub powrotu do stanu początkowego podawanie produktu leczniczego Calquence można wznowić w dawce początkowej (pierwsze wystąpienie działania niepożądanego) lub ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę (drugie wystąpienie działania niepożądanego).<sup>†</sup></p> <p>Po trzecim wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.</p>                                                                                                                                                                                                |

\*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.

†W przypadku toksyczności niewymienionych w tej tabeli należy zapoznać się z lokalnie obowiązującą Charakterystyką bendamustyny.

‡Przed zmodyfikowaniem dawki bendamustyny należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu szpiku.

§Limfopenia stopnia 4. jest spodziewanym skutkiem leczenia bendamustyną i rytuksymabem. Modyfikacji dawki z powodu limfopenii należy spodziewać się wyłącznie, jeśli zostanie uznana przez badaczy za klinicznie istotną, np. wiąże się z nawracającymi zakażeniami.

¶Dawkę można ponownie zwiększyć według uznania lekarza, jeśli pacjent toleruje zmniejszoną dawkę przez  $\geq 4$  tygodnie.

Należy zapoznać się z Charakterystyką każdego produktu leczniczego stosowanego w skojarzeniu z produktem Calquence, aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia działań toksycznych.

*Interakcje* Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence z inhibitorami lub induktorami CYP3A przedstawiono w tabeli 3 (patrz punkt 4.5 w ChPL).

**Tabela 3. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A**

|                             | <b>Produkty lecznicze<br/>podawane<br/>jednocześnie</b> | <b>Zalecane podawanie produktu Calquence</b>                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inhibitory<br/>CYP3A</b> | Silny inhibitor CYP3A                                   | Unikać jednoczesnego stosowania.<br><br>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.                                                                                                                                                                         |
| <b>Induktory<br/>CYP3A</b>  | Silny induktor CYP3A                                    | Unikać jednoczesnego stosowania.                                                                                                                                                                                |

Akalabrutynib w postaci tabletek może być podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H<sub>2</sub>, lekami zobojętniającymi sok żołądkowy), w przeciwieństwie do akalabrutynibu w postaci kapsułek, który ma zaburzone wchłanianie, gdy jest podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (patrz punkt 4.5 w ChPL). 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 ( $\geq 65$  lat) (patrz punkt 5.2 w ChPL). *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 w ChPL). *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 w ChPL). *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. Tabletki 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 w ChPL). Tabletek nie należy rozgryzać, rozkruszać, rozpuszczać ani dzielić.

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Krwotok U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, 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 w ChPL). 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 jednocześnie 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 innymi produktami leczniczymi, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 10,1% pacjentów otrzymujących monoterapię i u 26,8% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. 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 w ChPL). 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 innymi produktami leczniczymi. Należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi (patrz punkt 4.8 w ChPL). **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 innymi produktami leczniczymi. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce (patrz punkt 4.8 w ChPL). **Migotanie przedsionków** Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. 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 w ChPL). 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. **Zespół rozpadu guza** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence zgłaszano występowanie przypadków zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS). Pacjentów, u których uważa się, że istnieje ryzyko wystąpienia TLS (np. obecność choroby z dużą masą guza w punkcie początkowym) należy poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka wystąpienia TLS i ściśle ich monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. **Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc** U pacjentów leczonych produktem leczniczym Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w MCL zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów, czy nie występują u nich objawy ze strony płuc wskazujące na ILD/zapalenie płuc (np. kaszlu, duszności lub niedotlenienia) oraz leczyć ILD/zapalenie płuc zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. **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 przeciwzakaźnych 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 w ChPL). 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”.

**Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Calquence w monoterapii** Spośród 1 478 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zakażenia, biegunka, ból głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, zasinienie, kaszel, ból stawów, uczucie zmęczenia, nudności i wysypka. Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były: zakażenia, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, drugi pierwotny nowotwór złośliwy i małopłytkowość. **Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem** Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zakażenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, biegunka, ból głowy, leukopenia, neutropenia, kaszel, uczucie zmęczenia, ból stawów, nudności, zawroty głowy i zaparcia. Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były leukopenia, neutropenia, zakażenie, małopłytkowość i niedokrwistość. **Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem** Spośród 291 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zakażenia, neutropenia, ból głowy, zasinienie, biegunka i bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej zgłaszanym ( $\geq 5\%$ ) działaniem niepożądanym

stopnia  $\geq 3$ . była neutropenia. *Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem* Spośród 284 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: zakażenia, neutropenia, ból głowy, zasiniaczenie, biegunka, nudności i bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były: neutropenia i małopłytkowość.

*Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem* Spośród 297 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: neutropenia, nudności, wysypka, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy, uczucie zmęczenia, wymioty, zaparcie, niedokrwistość i małopłytkowość. Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były: neutropenia, wysypka, małopłytkowość, niedokrwistość, zapalenie płuc, drugie pierwotne nowotwory złośliwe, nadciśnienie tętnicze oraz drugie pierwotne nowotwory złośliwe z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry.

**Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych** W poniższych tabelach przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących Calquence w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z powodu hematologicznych nowotworów złośliwych. Mediana czasu trwania leczenia produktem Calquence w monoterapii w zestawie danych zbiorczych wyniosła 38,2 miesiąca. Mediana czasu leczenia produktem Calquence u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem wyniosła 28,6 miesiąca. Mediana czasu trwania leczenia produktem Calquence u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, wyniosła 12,9 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 ( $\geq 1/100$  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 4. Działania niepożądane\* u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w monoterapii (n=1 478)**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA    | Termin MedDRA                                                | Wszystkie stopnie nasilenia (%) | Stopień $\geq 3$ .* (%) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> | Zakażenie górnych dróg oddechowych                           | Bardzo często (25,8)            | 1,2                     |
|                                           | Zapalenie płuc                                               | Bardzo często (15,8)            | 8,7                     |
|                                           | Zapalenie zatok                                              | Bardzo często (11,4)            | 0,4                     |
|                                           | Zakażenie układu moczowego                                   | Często (9,9)                    | 1,8                     |
|                                           | Zapalenie oskrzeli                                           | Często (9,7)                    | 0,6                     |
|                                           | Zakażenie wirusem opryszczki <sup>†</sup>                    | Często (9,1)                    | 0,9                     |
|                                           | Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła                       | Często (8,3)                    | 0                       |
|                                           | Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> <sup>†</sup> | Niezbyt często (0,7)            | 0,6                     |

|                                                          |                                                                 |                      |      |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------|------|
|                                                          | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B                 | Niezbyt często (0,4) | 0,3  |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>        | Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (SPM) <sup>†</sup>            | Bardzo często (17,6) | 6,7  |
|                                                          | Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak <sup>†</sup>          | Często (9,9)         | 1,4  |
|                                                          | SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry <sup>†</sup> | Często (9,7)         | 5,5  |
|                                                          |                                                                 |                      |      |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                | Neutropenia <sup>†</sup>                                        | Bardzo często (19,4) | 17,5 |
|                                                          | Niedokrwistość <sup>†</sup>                                     | Bardzo często (17,1) | 9,5  |
|                                                          | Małopłytkowość <sup>†</sup>                                     | Bardzo często (11,5) | 6,2  |
|                                                          | Limfocytoza                                                     | Niezbyt często (0,5) | 0,3  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>               | Zespół rozpadu guza                                             | Niezbyt często (0,5) | 0,4  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                       | Ból głowy                                                       | Bardzo często (36,5) | 1,2  |
|                                                          | Zawroty głowy                                                   | Bardzo często (13,9) | 0,1  |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                  | Migotanie/trzepotanie przedsionków <sup>†</sup>                 | Często (7,4)         | 2,3  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             | Zasiniaczenie <sup>†</sup>                                      | Bardzo często (30,9) | 0    |
|                                                          | Słuczenie                                                       | Bardzo często (20,7) | 0    |
|                                                          | Wybroczyny punktowe                                             | Często (8,9)         | 0    |
|                                                          | Wybroczyny                                                      | Często (5,7)         | 0    |
|                                                          | Krwotok/krwiał <sup>†</sup>                                     | Bardzo często (16,3) | 3,2  |
|                                                          | Krwotok z przewodu pokarmowego                                  | Niezbyt często (0,9) | 0,7  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        | Krwotok śródczaszkowy                                           | Niezbyt często (0,1) | 0,1  |
|                                                          | Nadciśnienie tętnicze <sup>†</sup>                              | Bardzo często (11,9) | 4,9  |
|                                                          | Krwawienie z nosa                                               | Często (8,0)         | 0,3  |
|                                                          | Biegunka                                                        | Bardzo często (36,7) | 2,6  |
|                                                          | Nudności                                                        | Bardzo często (21,8) | 0,8  |
|                                                          | Zaparcia                                                        | Bardzo często (15,2) | 0,1  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Ból brzucha <sup>†</sup>                                        | Bardzo często (14,5) | 1,2  |
|                                                          | Wymioty                                                         | Bardzo często (14,0) | 0,7  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Wysypka <sup>†</sup>                                            | Bardzo często (20,3) | 0,9  |
|                                                          | Bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>†</sup>                         | Bardzo często (31,9) | 1,8  |
|                                                          | Ból stawów                                                      | Bardzo często (24,0) | 0,9  |
|                                                          | Uczucie zmęczenia                                               | Bardzo często (23,6) | 2,0  |

|                                                                          |                                                                              |                      |      |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                       | Obrzęk obwodowy                                                              | Bardzo często (18,3) | 0,5  |
|                                                                          | Astenia                                                                      | Często (7,0)         | 0,9  |
| <b>Badania diagnostyczne<sup>§</sup><br/>(Wyniki na podstawie badań)</b> | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>±</sup>                               | Bardzo często (47,4) | 10,8 |
|                                                                          | Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych <sup>±</sup> | Bardzo często (43,9) | 24,0 |
|                                                                          | Zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>±</sup>                                 | Bardzo często (36,9) | 9,5  |

\* Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (NCI CTCAE) wersja 4.03.

† Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

± Odpowiada częstości występowania wyników badań laboratoryjnych, nie zaś zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

§ Przedstawione jako stopień według CTCAE.

**Tabela 5. Działania niepożądane\* występujące u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych akalabrutynibem w terapii skojarzonej (n=1 095)**

|                                                                  | <b>Calquence +<br/>Obinutuzumab<br/>N=223</b> |                          | <b>Calquence + BR<br/>N=297</b>        |                          | <b>Calquence<br/>+ wenetoklaks<br/>N=291</b> |                          | <b>Calquence +<br/>wenetoklaks+<br/>obinutuzumab<br/>N=284</b> |                          |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA oraz termin MedDRA</b> | <b>Wszystkie stopnie nasilenia (%)</b>        | <b>Stopień ≥ 3.* (%)</b> | <b>Wszystkie stopnie nasilenia (%)</b> | <b>Stopień ≥ 3.* (%)</b> | <b>Wszystkie stopnie nasilenia (%)</b>       | <b>Stopień ≥ 3.* (%)</b> | <b>Wszystkie stopnie nasilenia (%)</b>                         | <b>Stopień ≥ 3.* (%)</b> |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                        |                                               |                          |                                        |                          |                                              |                          |                                                                |                          |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych                               | Bardzo często (31,4)                          | 1,8                      | Bardzo często (18,2)                   | 0,3                      | Często (8,2)                                 | 0,3                      | Często (6,3)                                                   | 0                        |
| Zapalenie zatok                                                  | Bardzo często (15,2)                          | 0,4                      | Często (6,4)                           | 0                        | Często (2,7)                                 | 0                        | Często (2,5)                                                   | 0                        |
| Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła                           | Bardzo często (13,5)                          | 0,4                      | Często (5,4)                           | 0                        | Często (1,4)                                 | 0                        | Często (1,1)                                                   | 0                        |
| Zakażenie układu moczowego                                       | Bardzo często (13)                            | 0,9                      | Bardzo często (11,1)                   | 1,7                      | Często (3,1)                                 | 0                        | Często (6,0)                                                   | 0,4                      |
| Zapalenie płuc                                                   | Bardzo często (10,8)                          | 5,4                      | Bardzo często (16,2)                   | 8,8                      | Często (3,8)                                 | 1,4                      | Często (5,3)                                                   | 3,9                      |
| Zapalenie oskrzeli                                               | Często (9,9)                                  | 0                        | Często (6,4)                           | 0,3                      | Często (2,1)                                 | 0                        | Często (2,5)                                                   | 0                        |
| Zakażenie wirusem opryszczki <sup>†</sup>                        | Często (6,7)                                  | 1,3                      | Bardzo często (12,8)                   | 1,0                      | Często (4,8)                                 | 0                        | Często (3,5)                                                   | 0,4                      |
| Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia                    | Niezbyt często (0,4)                          | 0,4                      | Nieznana                               | 0                        | Nieznana                                     | 0                        | Nieznana                                                       | 0                        |

|                                                                          | Calquence +<br>Obinutuzumab<br>N=223     |                         | Calquence + BR<br>N=297                  |                         | Calquence<br>+ wenetoklaks<br>N=291      |                         | Calquence +<br>wenetoklaks+<br>obinutuzumab<br>N=284 |                         |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|
| Klasyfikacja<br>układów i<br>narządów<br>MedDRA<br>oraz termin<br>MedDRA | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%)             | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) |
| Reaktywacja<br>wirusowego<br>zapalenia<br>wątroby typu<br>B              | Niezbyt często<br>(0,9)                  | 0,1                     | Często (1,3)                             | 0,3                     | Nieznana                                 | 0                       | Nieznana                                             | 0                       |
| Zakażenia<br>grzybami z<br>rodzaju<br><i>Aspergillus</i> †               | Nieznana                                 | 0                       | Niezbyt często<br>(0,3)                  | 0,3                     | Nieznana                                 | 0                       | Niezbyt często<br>(0,4)                              | 0,4                     |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>                        |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Drugi<br>pierwotny<br>nowotwór<br>złośliwy†(SP<br>M)                     | Bardzo często<br>(13)                    | 4,0                     | Bardzo często<br>(17,8)                  | 7,4                     | Często (5,2)                             | 1,7                     | Często (4,2)                                         | 1,8                     |
| Nieczerniak<br>owy rak<br>skóry†                                         | Często (7,6)                             | 0,4                     | Bardzo często<br>(11,1)                  | 2,0                     | Często (3,1)                             | 0                       | Często (1,8)                                         | 0,4                     |
| SPM z<br>wyjątkiem<br>nieczerniak<br>owego raka<br>skóry†                | Często (6,3)                             | 3,6                     | Często (9,8)                             | 5,4                     | Często (2,7)                             | 1,7                     | Często (2,5)                                         | 1,4                     |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Neutropenia†                                                             | Bardzo często<br>(31,8)                  | 30                      | Bardzo często<br>(54,9)                  | 50,2                    | Bardzo często<br>(37,1)                  | 32,3                    | Bardzo często<br>(50,4)                              | 46,1                    |
| Małopłytkow<br>ość†                                                      | Bardzo często<br>(13,9)                  | 9                       | Bardzo często<br>(22,9)                  | 9,8                     | Często (5,8)                             | 2,1                     | Bardzo często<br>(12,3)                              | 9,2                     |
| Niedokrwisto<br>ść†                                                      | Bardzo często<br>(11,7)                  | 5,8                     | Bardzo często<br>(24,2)                  | 9,4                     | Często (6,9)                             | 3,8                     | Często (4,6)                                         | 2,1                     |
| Limfocytoza                                                              | Niezbyt często<br>(0,4)                  | 0,4                     | Niezbyt często<br>(0,7)                  | 0                       | Nieznana                                 | 0                       | Niezbyt często<br>(0,7)                              | 0,4                     |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                               |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Zespół<br>rozpadu guza                                                   | Często (1,8)                             | 1,3                     | Często (1,3)                             | 1,3                     | Niezbyt często<br>(0,3)                  | 0,3                     | Niezbyt często<br>(0,4)                              | 0,4                     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                       |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Ból głowy                                                                | Bardzo często<br>(43)                    | 0,9                     | Bardzo często<br>(30,3)                  | 1,3                     | Bardzo często<br>(35,1)                  | 1,4                     | Bardzo często<br>(28,2)                              | 0,4                     |
| Zawroty<br>głowy                                                         | Bardzo często<br>(23,8)                  | 0                       | Bardzo często<br>(14,5)                  | 0,7                     | Często (5,5)                             | 0                       | Często (6,7)                                         | 0                       |

|                                                                          | Calquence +<br>Obinutuzumab<br>N=223     |                         | Calquence + BR<br>N=297                  |                         | Calquence<br>+ wenetoklaks<br>N=291      |                         | Calquence +<br>wenetoklaks+<br>obinutuzumab<br>N=284 |                         |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|
| Klasyfikacja<br>układów i<br>narządów<br>MedDRA<br>oraz termin<br>MedDRA | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%)             | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                                  |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Migotanie/trz<br>epotanie<br>przedsionków <sup>†</sup>                   | Często (3,1)                             | 0,9                     | Często (6,7)                             | 4,0                     | Niezbyt często<br>(0,7)                  | 0,3                     | Często (2,1)                                         | 0,7                     |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                             |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Zasiniaczenie <sup>†</sup>                                               | Bardzo często<br>(38,6)                  | 0                       | Bardzo często<br>(14,1)                  | 0,3                     | Bardzo często<br>(20,6)                  | 0                       | Bardzo często<br>(21,8)                              | 0                       |
| Stłuczenia                                                               | Bardzo często<br>(27,4)                  | 0                       | Bardzo często<br>(11,1)                  | 0                       | Bardzo często<br>(14,1)                  | 0                       | Bardzo często<br>(16,2)                              | 0                       |
| Wybroczyn<br>y punktowe                                                  | Bardzo często<br>(11,2)                  | 0                       | Często (2,0)                             | 0                       | Często (4,8)                             | 0                       | Często (5,3)                                         | 0                       |
| Wybroczyn<br>y                                                           | Często (3,1)                             | 0                       | Często (3,0)                             | 0,3                     | Często (2,7)                             | 0                       | Często (3,9)                                         | 0                       |
| Krwotok/krw<br>ak <sup>†</sup>                                           | Bardzo często<br>(17,5)                  | 1,3                     | Bardzo często<br>(15,5)                  | 1,0                     | Często (8,9)                             | 0,7                     | Często (8,5)                                         | 1,1                     |
| Krwotok z<br>przewodu<br>pokarmowe<br>go                                 | Często (3,6)                             | 0,9                     | Niezbyt<br>często (0,3)                  | 0                       | Niezbyt<br>często (0,7)                  | 0,3                     | Nieznana                                             | 0                       |
| Krwotok<br>śródczaszko<br>wy                                             | Niezbyt często<br>(0,9)                  | 0                       | Nieznana                                 | 0                       | Nieznana                                 | 0                       | Nieznana                                             | 0                       |
| Nadciśnienie<br>tętnnicze <sup>†</sup>                                   | Bardzo często<br>(13,5)                  | 3,6                     | Bardzo często<br>(12,5)                  | 5,7                     | Często (4,1)                             | 2,7                     | Często (3,9)                                         | 2,1                     |
| Krwawienie z<br>nosa                                                     | Często (8,5)                             | 0                       | Często (2,7)                             | 0                       | Często (1,7)                             | 0                       | Często (4,2)                                         | 0                       |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>    |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Zapalenie<br>płuc <sup>±</sup>                                           | -                                        | -                       | Często (2,4)                             | 0,3                     | -                                        | -                       | -                                                    | -                       |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                        |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Biegunka                                                                 | Bardzo często<br>(43,9)                  | 4,5                     | Bardzo często<br>(37,4)                  | 3,0                     | Bardzo często<br>(32,6)                  | 1,7                     | Bardzo często<br>(36,3)                              | 1,4                     |
| Nudności                                                                 | Bardzo często<br>(26,9)                  | 0                       | Bardzo często<br>(42,8)                  | 1,3                     | Bardzo często<br>(14,8)                  | 0                       | Bardzo często<br>(21,8)                              | 0,7                     |
| Zaparcia                                                                 | Bardzo często<br>(20,2)                  | 0                       | Bardzo często<br>(24,6)                  | 1,0                     | Często (6,5)                             | 0,3                     | Często (8,1)                                         | 0                       |
| Wymioty                                                                  | Bardzo często<br>(19,3)                  | 0,9                     | Bardzo często<br>(25,6)                  | 0,7                     | Często (5,5)                             | 0                       | Często (6,7)                                         | 0                       |
| Ból brzucha <sup>†</sup>                                                 | Bardzo często<br>(14,8)                  | 1,3                     | Bardzo często<br>(12,1)                  | 2,0                     | Często (7,9)                             | 1,0                     | Często (8,1)                                         | 0,7                     |

|                                                                                               | Calquence +<br>Obinutuzumab<br>N=223     |                         | Calquence + BR<br>N=297                  |                         | Calquence<br>+ wenetoklaks<br>N=291      |                         | Calquence +<br>wenetoklaks+<br>obinutuzumab<br>N=284 |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|
| Klasyfikacja<br>układów i<br>narządów<br>MedDRA<br>oraz termin<br>MedDRA                      | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%) | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) | Wszystkie<br>stopnie<br>nasilenia<br>(%)             | Stopień<br>≥ 3.*<br>(%) |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                                   |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Wysypka <sup>†</sup>                                                                          | Bardzo często<br>(30,9)                  | 1,8                     | Bardzo często<br>(39,1)                  | 9,8                     | Bardzo często<br>(12,0)                  | 0,3                     | Bardzo często<br>(16,2)                              | 1,1                     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                                      |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Bóle<br>mięśniowo-<br>szkieletowe <sup>†</sup>                                                | Bardzo często<br>(44,8)                  | 2,2                     | Bardzo często<br>(34,3)                  | 3,7                     | Bardzo często<br>(24,1)                  | 0,7                     | Bardzo często<br>(21,8)                              | 1,1                     |
| Ból stawów                                                                                    | Bardzo często<br>(26,9)                  | 1,3                     | Bardzo często<br>(17,5)                  | 0,7                     | Bardzo często<br>(12,7)                  | 1,0                     | Bardzo często<br>(10,9)                              | 0,4                     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                                            |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Uczucie<br>zmęczenia                                                                          | Bardzo często<br>(30,5)                  | 1,8                     | Bardzo często<br>(29,3)                  | 2,7                     | Bardzo często<br>(14,8)                  | 0,3                     | Bardzo często<br>(14,4)                              | 0                       |
| Astenia                                                                                       | Często (7,6)                             | 0,4                     | Bardzo często<br>(10,4)                  | 1,0                     | Często (4,1)                             | 0                       | Często (3,2)                                         | 0                       |
| <b>Badania diagnostyczne<sup>¶</sup></b>                                                      |                                          |                         |                                          |                         |                                          |                         |                                                      |                         |
| Zmniejszenie<br>bezwzględnej<br>liczby<br>granulocytów<br>obojętnochłon-<br>nych <sup>§</sup> | Bardzo często<br>(57,4)                  | 35                      | Bardzo często<br>(76,8)                  | 56,6                    | Bardzo często<br>(78,0)                  | 38,1                    | Bardzo często<br>(81,7)                              | 53,5                    |
| Zmniejszenie<br>liczby płytek<br>krwi <sup>§</sup>                                            | Bardzo często<br>(46,2)                  | 10,8                    | Bardzo często<br>(69,4)                  | 17,8                    | Bardzo często<br>(42,6)                  | 5,2                     | Bardzo często<br>(54,9)                              | 13,7                    |
| Zmniejszenie<br>stężenia<br>hemoglobiny <sup>§</sup>                                          | Bardzo często<br>(43,9)                  | 9                       | Bardzo często<br>(79,5)                  | 10,8                    | Bardzo często<br>(34,7)                  | 6,5                     | Bardzo często<br>(45,8)                              | 3,5                     |
| Zwiększenie<br>aktywności<br>aminotransfer-<br>azy<br>alaninowej <sup>‡</sup>                 | -                                        | -                       | Często (9,1)                             | 4,4                     | -                                        | -                       | -                                                    | -                       |
| Zwiększenie<br>aktywności<br>aminotransfer-<br>azy<br>asparaginiano-<br>wej <sup>‡</sup>      | -                                        | -                       | Często (8,1)                             | 3,0                     | -                                        | -                       | -                                                    | -                       |

\* Według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (NCI CTCAE) wersja 4.03.

† Obejmuje wiele terminów działania niepożądanego.

± Zgłoszono jedno zdarzenie zakończone zgonem.

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

¶ Przedstawione jako stopnie według CTCAE.

‡ Działanie niepożądane występujące tylko w grupie otrzymującej Calquence + BR w badaniu ECHO.

Opis wybranych działań niepożądanych *Ciężkie zakażenia podczas leczenia pacjentów produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu* Spośród 291 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem, ciężkie (stopnia  $\geq 3$ .) zakażenia zgłoszono u 12,4% pacjentów (najczęściej zgłaszano COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19). Zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 3,1% pacjentów (najczęściej zgłaszano COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19). Spośród 284 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem, ciężkie (stopnia  $\geq 3$ .) zakażenia zgłoszono u 23,6% pacjentów (najczęściej zgłaszano COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19). Zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 5,6% pacjentów (najczęściej zgłaszano COVID-19 lub zapalenie płuc w przebiegu COVID-19). *Zakończenie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych* Spośród 1 478 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 14,6% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 5,9% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka. Spośród 223 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem zakończenie leczenia produktem Calquence 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. Spośród 291 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem, zakończenie leczenia produktem Calquence z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,6% pacjentów, a zmniejszenie dawki produktu Calquence z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 5,8% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia należały zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 i COVID-19, a działaniem niepożądany prowadzącym do zmniejszenia dawki była neutropenia. Spośród 284 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem, zakończenie leczenia produktem Calquence z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 13,7% pacjentów, a zmniejszenie dawki produktu Calquence z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 6,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia należały zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 i COVID-19, a działaniem niepożądany prowadzącym do zmniejszenia dawki była neutropenia. Spośród 297 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem zakończenie leczenia produktem Calquence z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 42,8% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należały: COVID-19, zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, neutropenia i zapalenie płuc. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 10,1% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należały: neutropenia i nudności. *Pacjenci w podeszłym wieku* W badaniach klinicznych z udziałem 1 478 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, 42% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 20,6% było w wieku 75 lat i starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami młodszymi. Spośród 223 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących produktu Calquence w skojarzeniu z 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 ani skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat i młodszymi. Spośród 291 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem, 28,9% było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 4,5% było w wieku 75 lat lub starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie

stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat i młodszymi. Spośród 284 pacjentów leczonych produktem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem, 24% było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 6,3% było w wieku 75 lat lub starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania ani skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  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: 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>

**Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja

**Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/20/1479/003; EU/1/20/1479/004

**Kategoria dostępności:** Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

**Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego**

**Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, [www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)