

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Calquence 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg akalabrutynibu (w postaci akalabrutynibu maleinianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Calquence w 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 płaszczu (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 płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL), wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecana dawka 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).

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/m² pc. w 1. i 2. dniu każdego cyklu, łącznie przez 6 cykli. Rytuksymab należy podawać w dawce 375 mg/m² 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/m² 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 ≥ 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 ≥ 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 (Dawka początkowa = 100 mg co około 12 godzin)
Małopłytkowość 3. stopnia z krwawieniem, Małopłytkowość 4. stopnia Neutropenia 4. stopnia, trwająca dłużej niż 7 dni 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 ≥ 3 . u pacjentów otrzymujących Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki bendamustyny[†]	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Calquence
Neutropenia	W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub stopnia 4. [‡] : Przerwać podawanie bendamustyny. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia ≤ 2 . lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m ² pc. 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 ≤ 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). [¶] Po czwartym wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.
Małopłytkowość	W przypadku wystąpienia małopłytkowości stopnia 3. lub stopnia 4.: Przerwać podawanie	Jeśli wystąpi małopłytkowość stopnia 3. z istotnym krwawieniem lub małopłytkowość stopnia 4., należy przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence.

Działanie niepożądane	Modyfikacja dawki bendamustyny[†]	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Calquence
	bendamustyny. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia ≤ 2. lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m² pc. Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki.	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 i trzecie wystąpienie działania niepożądanego).[¶] Należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence po trzecim wystąpieniu działania niepożądanego w postaci małopłytkowości z istotnym krwawieniem. Po czwartym wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.
Inne toksyczności hematologiczne stopnia 4. [§] lub inne toksyczności stopnia 3. niepoddające się leczeniu	Przerwać podawanie bendamustyny. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia ≤ 2. lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m² pc. Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki.	Przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence. 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 i trzecie wystąpienie działania niepożądanego).[¶] Po czwartym wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.
Toksyczności niehematologiczne stopnia 3. lub wyższego	Przerwać podawanie bendamustyny. Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego podawanie bendamustyny można wznowić w dawce 70 mg/m² pc. Zakończyć podawanie bendamustyny, jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki.	Przerwać podawanie produktu leczniczego Calquence. 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).[¶] Po trzecim wystąpieniu działania niepożądanego należy zakończyć podawanie produktu leczniczego Calquence.

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

†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 ≥ 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).

Tabela 3. Stosowanie z inhibitorami lub induktorami CYP3A

	Produkty lecznicze podawane jednocześnie	Zalecane podawanie produktu Calquence
Inhibitory CYP3A	Silny inhibitor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli te inhibitory będą stosowane krótkotrwale (np. leki stosowane w leczeniu zakażeń przez nie więcej niż siedem dni), należy przerwać podawanie produktu Calquence.
	Umiarkowany inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inhibitory CYP3A.
	Słaby inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Induktory CYP3A	Silny induktor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania.

Akalabrutynib w postaci tabletek może być podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H₂, 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).

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Calquence o ponad 3 godziny, należy go poinstruować, aby przyjął

kolejną przepisaną dawkę o regularnej, wyznaczonej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki produktu Calquence w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) (patrz punkt 5.2).

Ciężkie choroby serca

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Calquence jest podawany doustnie. 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). Tabletek nie należy rozgryzać, rozkruszać, rozpuszczać ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotok

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z 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).

Mechanizm odpowiedzialny za występowanie krwawienia nie został wyjaśniony.

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

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

Zakażenia

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z 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).

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 jakiegokolwiek 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).

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).

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). 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 przeciwwzakaźnych przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności.

Calquence zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie akalabrutynibu w osoczu

Inhibitory CYP3A/P-gp

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

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

Jednoczesne podawanie z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (400 mg flukonazolu w dawce pojedynczej lub 200 mg izawukonazolu w dawce powtarzanej przez 5 dni) zdrowym ochotnikom zwiększało C_{max} i AUC akalabrutynibu od 1,4 do 2 razy, podczas gdy aktywny metabolit ACP-5862 C_{max} i AUC zmniejszyły się 0,65-krotnie do 0,88-krotnie w porównaniu z podaniem samego akalabrutynibu. Nie ma konieczności dostosowania dawki podczas stosowania w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Uważnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich działania niepożądane (patrz punkt 4.2).

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie akalabrutynibu w osoczu

Induktory CYP3A

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

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

Produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce akalabrutynibu, gdy akalabrutynib w dawce 100 mg w postaci tabletek był stosowany jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej (20 mg rabeprazolu dwa razy na dobę przez 3 dni). Akalabrutynib w postaci tabletek może być podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H₂, lekami zobojętniającymi), w przeciwieństwie do akalabrutynibu w postaci kapsułek, który ma zaburzone wchłanianie, gdy jest podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.

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

Substraty CYP3A

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

Wpływ akalabrutynibu na substraty CYP1A2

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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, zasiniaczenie, kaszel, ból stawów, uczucie zmęczenia, nudności i wysypka. Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 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 ≥ 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, zasiniačenje, biegunka i bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej zgłaszanym ($\geq 5\%$) działaniem niepożądanym stopnia ≥ 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, zasiniačenje, biegunka, nudności i bóle mięśniowo-szkieletowe. Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3.* (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	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 [†]	Często (9,1)	0,9
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często (8,3)	0
	Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> [†]	Niezbyt często (0,7)	0,6
	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,4)	0,3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Drugi pierwotny nowotwór złośliwy (SPM) [†]	Bardzo często (17,6)	6,7
	Nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak [†]	Często (9,9)	1,4
	SPM z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry [†]	Często (9,7)	5,5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia [†]	Bardzo często (19,4)	17,5
	Niedokrwistość [†]	Bardzo często (17,1)	9,5
	Małopłytkowość [†]	Bardzo często (11,5)	6,2
	Limfocytoza	Niezbyt często (0,5)	0,3
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zespół rozpadu guza	Niezbyt często (0,5)	0,4
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często (36,5)	1,2
	Zawroty głowy	Bardzo często (13,9)	0,1
Zaburzenia serca	Migotanie/trzepotanie przedsionków [†]	Często (7,4)	2,3
Zaburzenia naczyniowe	Zasiniaczenie [†]	Bardzo często (30,9)	0
	Stłuczenie	Bardzo często (20,7)	0
	Wybroczyny punktowe	Często (8,9)	0
	Wybroczyny	Często (5,7)	0

	Krwotok/krwiał [†]	Bardzo często (16,3)	3,2
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Niezbyt często (0,9)	0,7
	Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często (0,1)	0,1
	Nadciśnienie tętnicze [†]	Bardzo często (11,9)	4,9
	Krwawienie z nosa	Często (8,0)	0,3
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (36,7)	2,6
	Nudności	Bardzo często (21,8)	0,8
	Zaparcia	Bardzo często (15,2)	0,1
	Ból brzucha [†]	Bardzo często (14,5)	1,2
	Wymioty	Bardzo często (14,0)	0,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [†]	Bardzo często (20,3)	0,9
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe [†]	Bardzo często (31,9)	1,8
	Ból stawów	Bardzo często (24,0)	0,9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo często (23,6)	2,0
	Astenia	Często (7,0)	0,9
Badania diagnostyczne[§] (Wyniki na podstawie badań)	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny [±]	Bardzo często (47,4)	10,8
	Zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych [±]	Bardzo często (43,9)	24,0
	Zmniejszenie liczby płytek krwi [±]	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 stopnie według CTCAE.

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

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + wenetoklaks N=291		Calquence + wenetoklaks+ obinutuzumab N=284	
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA oraz termin MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
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†	Często (6,7)	1,3	Bardzo często (12,8)	1,0	Często (4,8)	0	Często (3,5)	0,4
Postępująca wielooognisko wa leukoencefalo patia	Niezbyt często (0,4)	0,4	Nieznana	0	Nieznana	0	Nieznana	0
Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	Niezbyt często (0,9)	0,1	Często (1,3)	0,3	Nieznana	0	Nieznana	0
Zakażenia grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> †	Nieznana	0	Niezbyt często (0,3)	0,3	Nieznana	0	Niezbyt często (0,4)	0,4
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone								

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + wenetoklaks N=291		Calquence + wenetoklaks+ obinutuzumab N=284	
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA oraz termin MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)
Drugi pierwotny nowotwór złośliwy†(SP M)	Bardzo często (13)	4,0	Bardzo często (17,8)	7,4	Często (5,2)	1,7	Często (4,2)	1,8
Nieczerniak owy rak skóry†	Często (7,6)	0,4	Bardzo często (11,1)	2,0	Często (3,1)	0	Często (1,8)	0,4
SPM z wyjątkiem nieczerniak owego raka skóry†	Często (6,3)	3,6	Często (9,8)	5,4	Często (2,7)	1,7	Często (2,5)	1,4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Neutropenia†	Bardzo często (31,8)	30	Bardzo często (54,9)	50,2	Bardzo często (37,1)	32,3	Bardzo często (50,4)	46,1
Małopłytkow ość†	Bardzo często (13,9)	9	Bardzo często (22,9)	9,8	Często (5,8)	2,1	Bardzo często (12,3)	9,2
Niedokrwisto ść†	Bardzo często (11,7)	5,8	Bardzo często (24,2)	9,4	Często (6,9)	3,8	Często (4,6)	2,1
Limfocytoza	Niezbyt często (0,4)	0,4	Niezbyt często (0,7)	0	Nieznana	0	Niezbyt często (0,7)	0,4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
Zespół rozpadu guza	Często (1,8)	1,3	Często (1,3)	1,3	Niezbyt często (0,3)	0,3	Niezbyt często (0,4)	0,4
Zaburzenia układu nerwowego								
Ból głowy	Bardzo często (43)	0,9	Bardzo często (30,3)	1,3	Bardzo często (35,1)	1,4	Bardzo często (28,2)	0,4
Zawroty głowy	Bardzo często (23,8)	0	Bardzo często (14,5)	0,7	Często (5,5)	0	Często (6,7)	0
Zaburzenia serca								
Migotanie/trz epotanie przedsionków †	Często (3,1)	0,9	Często (6,7)	4,0	Niezbyt często (0,7)	0,3	Często (2,1)	0,7
Zaburzenia naczyniowe								

	Calquence + Obinutuzumab N=223		Calquence + BR N=297		Calquence + wenetoklaks N=291		Calquence + wenetoklaks+ obinutuzumab N=284	
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA oraz termin MedDRA	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)	Wszystkie stopnie nasilenia (%)	Stopień ≥ 3.* (%)
Zasiniazenie [†]	Bardzo często (38,6)	0	Bardzo często (14,1)	0,3	Bardzo często (20,6)	0	Bardzo często (21,8)	0
Stłuczenia	Bardzo często (27,4)	0	Bardzo często (11,1)	0	Bardzo często (14,1)	0	Bardzo często (16,2)	0
Wybroczyny punktowe	Bardzo często (11,2)	0	Często (2,0)	0	Często (4,8)	0	Często (5,3)	0
Wybroczyny	Często (3,1)	0	Często (3,0)	0,3	Często (2,7)	0	Często (3,9)	0
Krwotok/krwak [†]	Bardzo często (17,5)	1,3	Bardzo często (15,5)	1,0	Często (8,9)	0,7	Często (8,5)	1,1
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często (3,6)	0,9	Niezbyt często (0,3)	0	Niezbyt często (0,7)	0,3	Nieznana	0
Krwotok śródczaszkowy	Niezbyt często (0,9)	0	Nieznana	0	Nieznana	0	Nieznana	0
Nadciśnienie tętnicze [†]	Bardzo często (13,5)	3,6	Bardzo często (12,5)	5,7	Często (4,1)	2,7	Często (3,9)	2,1
Krwawienie z nosa	Często (8,5)	0	Często (2,7)	0	Często (1,7)	0	Często (4,2)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Zapalenie płuc [±]	-	-	Często (2,4)	0,3	-	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit								
Biegunka	Bardzo często (43,9)	4,5	Bardzo często (37,4)	3,0	Bardzo często (32,6)	1,7	Bardzo często (36,3)	1,4
Nudności	Bardzo często (26,9)	0	Bardzo często (42,8)	1,3	Bardzo często (14,8)	0	Bardzo często (21,8)	0,7
Zaparcia	Bardzo często (20,2)	0	Bardzo często (24,6)	1,0	Często (6,5)	0,3	Często (8,1)	0
Wymioty	Bardzo często (19,3)	0,9	Bardzo często (25,6)	0,7	Często (5,5)	0	Często (6,7)	0
Ból brzucha [†]	Bardzo często (14,8)	1,3	Bardzo często (12,1)	2,0	Często (7,9)	1,0	Często (8,1)	0,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Wysypka [†]	Bardzo często (30,9)	1,8	Bardzo często (39,1)	9,8	Bardzo często (12,0)	0,3	Bardzo często (16,2)	1,1

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

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EL02.

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Elektrofizjologia serca

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL

Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem

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

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

- Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem (Calquence+G): Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę, rozpoczynając w 1. dniu 1. cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Podawanie obinutuzumabu rozpoczynało się w 1. dniu 2. cyklu i trwało przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Obinutuzumab w dawce 1 000 mg podawano w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. w cyklu 2., a następnie podawano dawkę 1 000 mg w dniu 1. cykli od 3. do 7. Każdy cykl trwał 28 dni.
- Calquence w monoterapii: Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
- Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (GClb): Obinutuzumab i chlorambucyl podawano przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Obinutuzumab w dawce 1 000 mg podawano w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. cyklu 1, a następnie w dawce 1 000 mg w dniu 1. cykli od 2. do 6. Chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg mc. podawano w dniach 1. i 15. cykli od 1. do 6. Każdy cykl trwał 28 dni.

Dokonano stratyfikacji pacjentów w zależności od statusu delecji 17p (obecność lub nieobecność), stanu sprawności według ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) i rejonu geograficznego (Ameryka Północna i Europa Zachodnia lub inny). Po potwierdzonej progresji choroby 45 pacjentów przydzielonych losowo do grupy GClb przeszło do grupy otrzymującej monoterapię produktem leczniczym Calquence. W tabeli 6. podsumowano wyjściowe dane demograficzne i charakterystykę choroby w badanej populacji.

Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów (ELEVATE-TN) z nieleczoną wcześniej CLL

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) w grupie Calquence+G w porównaniu z grupą GClb, oceniony przez niezależny komitet weryfikacyjny (ang. Independent Review Committee, IRC) według kryteriów Międzynarodowych

Warsztatów dot. Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (ang. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL) z 2008 r., z uwzględnieniem objaśnień dotyczących limfocytozy związanej z leczeniem (Cheson 2012). Przy medianie obserwacji wynoszącej 28,3 miesiąca PFS według IRC wskazywał na 90% znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL w grupie pacjentów otrzymujących Calquence+G w porównaniu z grupą GClb. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z CLL (ELEVATE-TN) według oceny IRC

	Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem N=179	Calquence w monoterapii N=179	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem N=177
Czas przeżycia bez progresji choroby*			
Liczba zdarzeń (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Zgony (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR [†] (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Wartość P	< 0,0001	< 0,0001	-
Szacunkowy po 24 miesiącach, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Przeżycie całkowite^a			
Zgony (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Wartość P	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

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

* Według oceny IRC.

[†] Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach.

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

Tabela 8. Analiza PFS według podgrup (badanie ELEVATE-TN)

	Calquence w monoterapii			Calquence+G		
	N	Współczynnik ryzyka	95% CI	N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy uczestnicy badania	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17p						
Tak	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutacja TP53						
Tak	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nie	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17p i (lub) mutacja TP53						
Tak	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nie	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Status mutacji IGHV						
Zmutowany	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Niezmutowany	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
Tak	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nie	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Złożony kariotyp						
Tak	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nie	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

W przypadku danych długoterminowych, mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 58,2 miesiąca w grupie otrzymującej Calquence+G, 58,1 miesiąca w grupie otrzymującej Calquence i 58,2 miesiąca w grupie otrzymującej GClb. Mediana PFS ocenianego przez badacza w grupie otrzymującej Calquence+G i w grupie otrzymującej Calquence w monoterapii nie została osiągnięta; w grupie GClb wyniosła ona 27,8 miesiąca. W ostatnim punkcie zakończenia zbierania danych łącznie 72 pacjentów (40,7%), którzy pierwotnie zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej GClb zmieniło leczenie na monoterapię produktem Calquence. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup, przy całkowitej liczbie 76 zgonów: 18 (10,1%) w grupie otrzymującej Calquence+G, 30 (16,8%) w grupie otrzymującej Calquence w monoterapii i 28 (15,8%) w grupie otrzymującej GClb.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów (ELEVATE-TN) z CLL w ocenie badacza

	Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem N=179	Calquence w monoterapii N=179	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem N=177
Czas przeżycia bez progresji choroby			
Liczba zdarzeń (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)

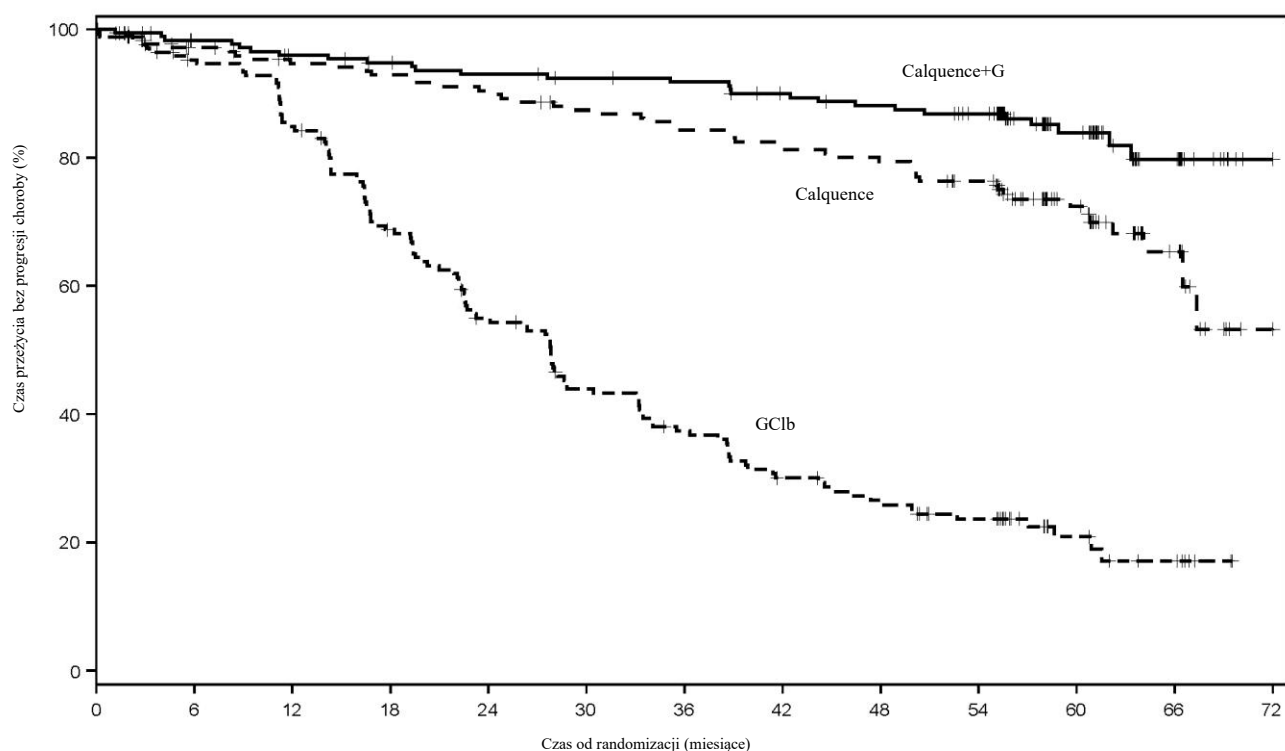
	Calquence w skojarzeniu z obinutuzumabem N=179	Calquence w monoterapii N=179	Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem N=177
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Zgony (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Mediana (95% CI), miesiące*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR [†] (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
Czas przeżycia całkowitego			
Zgony (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

CI=przedział ufności; HR=wsółczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto

* 95% przedział ufności obliczony na podstawie estymacji Kaplana-Meiera.

[†] Oszacowanie na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją, dla współczynnika ryzyka (95% CI) ze stratyfikacją uwzględniającą status delekcji 17p (obecność lub nieobecność).

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



Miesiąc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GClb	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Pacjenci z wcześniej nieleczoną CLL – terapia o ustalonym czasie trwania

Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, we wcześniej nieleczonej CLL oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (AMPLIFY) z udziałem 867 pacjentów. Pacjenci otrzymywali Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem, Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem lub chemioimmunoterapię wybraną przez badacza, którą był schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) lub schemat BR (bendamustyna + rytuksymab). Do badania AMPLIFY włączono pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu CLL bez mutacji del(17p) lub TP53, w wieku 18 lat i starszych. W badaniu dozwolone było stosowanie przez pacjentów leków przeciwwrzepkowych z wyjątkiem warfaryny i innych antagonistów witaminy K.

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do 3 grup otrzymujących:

- Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem (AV): Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę, począwszy od 1. dnia 1. cyklu łącznie przez 14 cykli lub do czasu progresji choroby bądź wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W 1. dniu 3. cyklu pacjenci rozpoczynali 5-tygodniowy schemat zwiększania dawki wenetoklaksu, począwszy od dawki 20 mg, która była co tydzień zwiększana do dawki 50 mg, 100 mg, 200 mg i ostatecznie do dawki 400 mg przyjmowanej raz na dobę. Wenetoklaks był podawany łącznie przez 12 cykli. Każdy cykl trwał 28 dni.
- Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem (AVO): Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę, począwszy od 1. dnia 1. cyklu łącznie przez 14 cykli lub do czasu progresji choroby bądź wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W 1. dniu 3. cyklu pacjenci rozpoczynali 5-tygodniowy schemat zwiększania dawki wenetoklaksu, począwszy od dawki 20 mg, która była co tydzień zwiększana do dawki 50 mg, 100 mg, 200 mg i ostatecznie do dawki 400 mg przyjmowanej raz na dobę. Wenetoklaks był podawany łącznie przez 12 cykli. Obinutuzumab w dawce 1 000 mg podawano w dniu 1. lub w dniach: 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 1. lub 2.), 8. i 15. cyklu 2., a następnie w dawce 1 000 mg w 1. dniu cykli od 3. do 7. Każdy cykl trwał 28 dni.
- Chemioimmunoterapię wybraną przez badacza (FCR/BR):
 - Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR): Fludarabinę (w dawce 25 mg/m² pc.) i cyklofosfamid (w dawce 250 mg/m² pc.) podawano w dniach 1.-3. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu 1. cyklu i w dawce 500 mg/m² pc. w 1. dniu cykli od 2. do 6. Każdy cykl trwał 28 dni.
 - Bendamustyna + rytuksymab (BR): Bendamustynę w dawce 90 mg/m² pc. podawano w 1. i 2. dniu przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu 1. cyklu oraz w dawce 500 mg/m² pc. w 1. dniu cykli od 2. do 6. Każdy cykl trwał 28 dni.

Pacjentów poddano stratyfikacji według wieku (> 65 lat lub ≤ 65 lat), statusu mutacji IGHV (zmutowany lub niezmutowany), stopnia w skali Rai (wysokie ryzyko [≥ 3] lub ryzyko inne niż wysokie) i regionu geograficznego (Ameryka Północna i Europa Zachodnia lub inne regiony). W tabeli 10 podsumowano wyjściowe dane demograficzne i charakterystykę choroby w badanej populacji.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL (w badaniu AMPLIFY)

Charakterystyka	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR N=290
Wiek, lata; mediana (zakres)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Mężczyźni; %	61,2	69,2	63,1
Rasa kaukaska; %	91,1	86,7	86,9
Stan sprawności według ECOG 0-1; %	90,0	95,1	90,3
Mediana czasu od rozpoznania do randomizacji (miesiące)	28,5	26,1	29,6
Choroba z masywną zmianą węzłową ≥ 5 cm; %	38,8	35,0	42,8
Cytogenetyka/kategoria FISH; %			
Delecja 11q	17,5	19,6	15,9
Kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości)	15,5	16,1	14,5
Niezmutowany IGHV; %	57,4	59,1	59,3
Stopień w skali Rai; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany przez IRC w grupie otrzymującej AV w porównaniu z grupą otrzymującą chemioimmunoterapię wybraną przez badacza (FCR/BR), według kryteriów IWCLL z 2018 r. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: PFS oceniany przez IRC w grupie otrzymującej AVO w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię wybraną przez badacza (FCR/BR) oraz OS zarówno w grupie AV, jak i AVO w porównaniu z grupą leczenia wybranego przez badacza (FCR/BR).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 11. Krzywą Kaplana-Meiera ilustrującą PFS w ocenie IRC przedstawiono na rycinie 2.

Tabela 11. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL (uczestniczących w badaniu AMPLIFY)

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR ^a N=290
Przeżycie bez progresji choroby[*]			
Liczba zdarzeń (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
PD, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Zgony (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Mediana (95% CI), miesiące	NC (51,1, NC)	NC (NC, NC)	47,6 (43,3, NC)
HR [†] (95% CI)	0,65 (0,49, 0,87)	0,42 (0,30, 0,59)	-
Wartość p	0,0038	<0,0001	-
Przeżycie całkowite^b			
Zgony (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (95% CI)	0,42 (0,25, 0,70) ^c	0,75 (0,48, 1,16)	-

NC= Niemożliwe do obliczenia; CI=Przedział ufności; PD=Progresja choroby.

	AV N=291	AVO N=286	FCR/BR ^a N=290
--	-------------	--------------	------------------------------

^aNa podstawie oceny IRC.

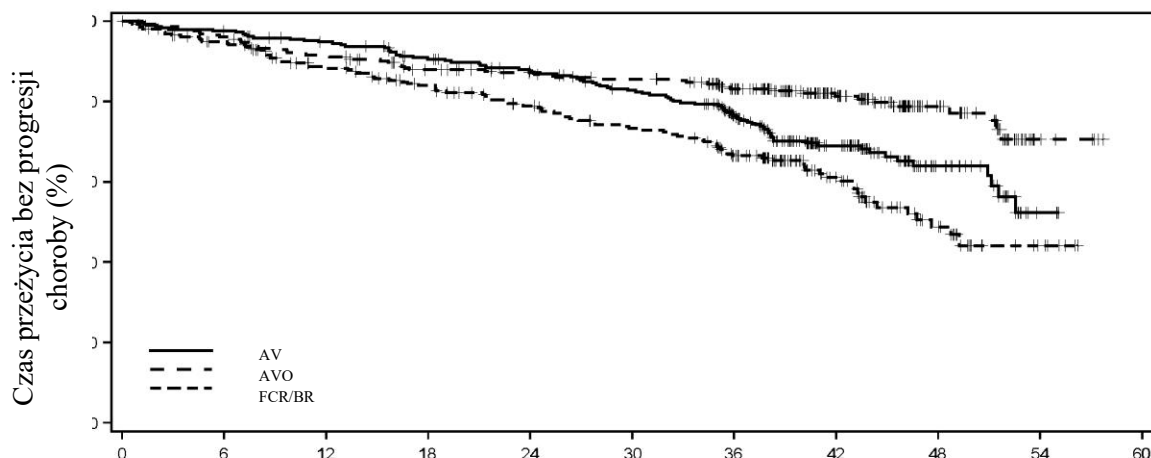
[†]Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

^aZgodnie z wyborem badacza zaplanowano, by 143 pacjentów otrzymywało FCR, a 147 pacjentów - leczenie BR.

^bDane dotyczące OS po dodatkowych 6 miesiącach obserwacji, pochodzące z etapowej analizy PFS.

^cWartość p nie jest istotna po dokonaniu korekty uwzględniającej liczebność porównań.

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca PFS w ocenie IRC u pacjentów z CLL (badanie AMPLIFY) (populacja ITT)



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

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedno leczenie

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

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

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

- Bendamustynę w dawce 70 mg/m² pc. (dzień 1. i 2. każdego cyklu trwającego 28 dni) w skojarzeniu z rytuksymabem (375 mg/m² pc./500 mg/m² pc.) w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni przez maksymalnie 6 cykli

Dokonano stratyfikacji pacjentów z uwzględnieniem statusu delecji 17p (obecność lub nieobecność), stanu sprawności według ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) i liczby wcześniejszych terapii (1 do 3 lub ≥ 4). Po potwierdzonej progresji choroby 35 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej wybrany przez badacza idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem przeszło do grupy leczonej produktem Calquence. W tabeli 12. podsumowano wyjściowe dane demograficzne i charakterystykę choroby w badanej populacji.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z CLL (ASCEND)

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS oceniany przez IRC według kryteriów IWCLL z 2008 r. z uwzględnieniem objaśnień dotyczących limfocytozy związanej z leczeniem (Cheson 2012). Przy medianie czasu obserwacji 16,1 miesiąca PFS wskazywało na 69% statystycznie istotne zmniejszenie

ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie Calquence. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 13. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na rycinie 3.

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności według oceny IRC u pacjentów z CLL (ASCEND)

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

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

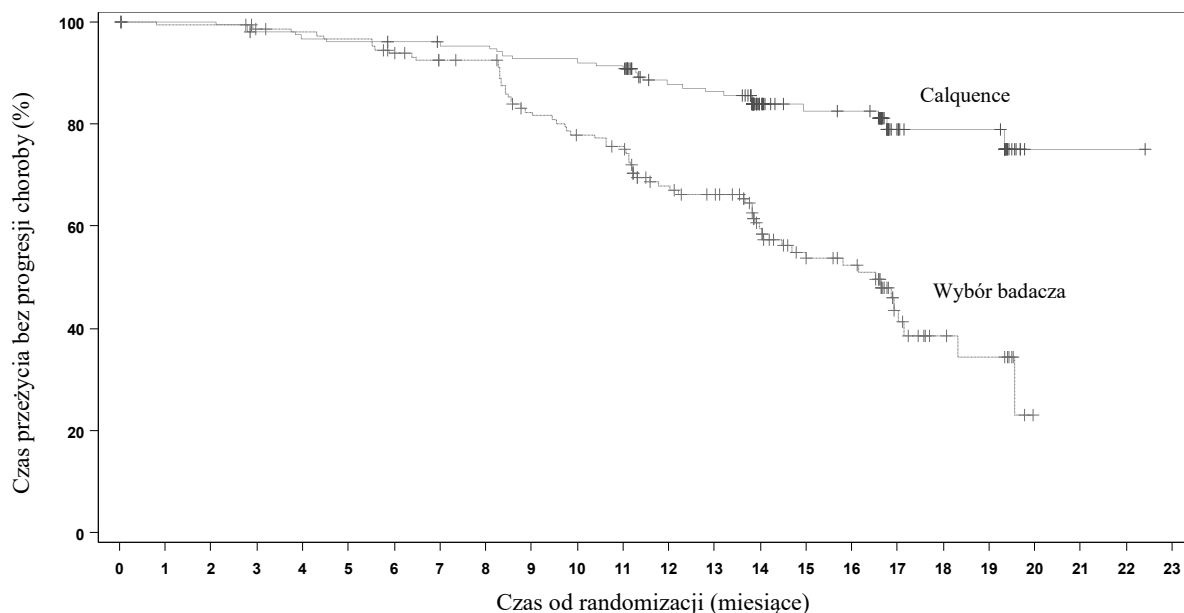
* Według oceny IRC.

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

** Wartości CRi i nPR wyniosły 0.

[†] Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS ocenionego przez IRC u pacjentów (ASCEND) z CLL (populacja ITT)



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zdarzenia																								
Miesiąc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	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
Wybór badacza	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Wyniki dotyczące PFS po zastosowaniu produktu Calquence były spójne w podgrupach, w tym także w podgrupach z cechami dużego ryzyka. W populacji z CLL i dużym ryzykiem (delecja 17p, delecja 11q, mutacja TP53 lub niezmutowane IGHV), wartość HR dla PFS wyniosła 0,27 [95% CI (0,17; 0,44)].

Tabela 14. Analiza PFS ocenionego przez IRC według podgrup (badanie ASCEND)

	Calquence w monoterapii		
	N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy uczestnicy badania	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17p			
Tak	28	0,21	(0,07; 0,68)
Nie	127	0,33	(0,21; 0,54)
Mutacja TP53			
Tak	39	0,24	(0,11; 0,56)
Nie	113	0,33	(0,20; 0,57)
Del 17p lub mutacja TP53			
Tak	45	0,21	(0,09; 0,48)
Nie	108	0,36	(0,21; 0,61)
Status mutacji IGHV			
Zmutowany	33	0,32	(0,11; 0,94)
Niezmutowany	118	0,32	(0,19; 0,52)
Del 11q			
Tak	39	0,28	(0,11; 0,70)
Nie	116	0,31	(0,19; 0,53)

Złożony kariotyp			
Tak	50	0,32	(0,16; 0,63)
Nie	97	0,23	(0,12; 0,44)

W analizie końcowej przy medianie czasu obserwacji dla produktu Calquence wynoszącej 46,5 miesiąca i 45,3 miesiąca dla IR/BR, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Calquence, w ocenie badacza zaobserwowano 72% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu. Mediana ocenionej przez badacza PFS nie została osiągnięta dla produktu Calquence i wyniosła 16,8 miesiąca w IR/BR. Wyniki dotyczące skuteczności według ocen badaczy (INV) przedstawiono w tabeli 15. Krzywą Kaplana-Meiera dla PFS według oceny INV przedstawiono na rycinie 4.

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności w analizie końcowej według oceny INV u pacjentów z CLL (ASCEND)

	Calquence w monoterapii N=155	Wybór badacza: idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab N=155
Czas przeżycia wolny od progresji*		
Liczba zdarzeń (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Zgony (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR [†] (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
Całkowite przeżycie ^a		
Zgony (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) [†]	0,69 (0,46; 1,04)	-

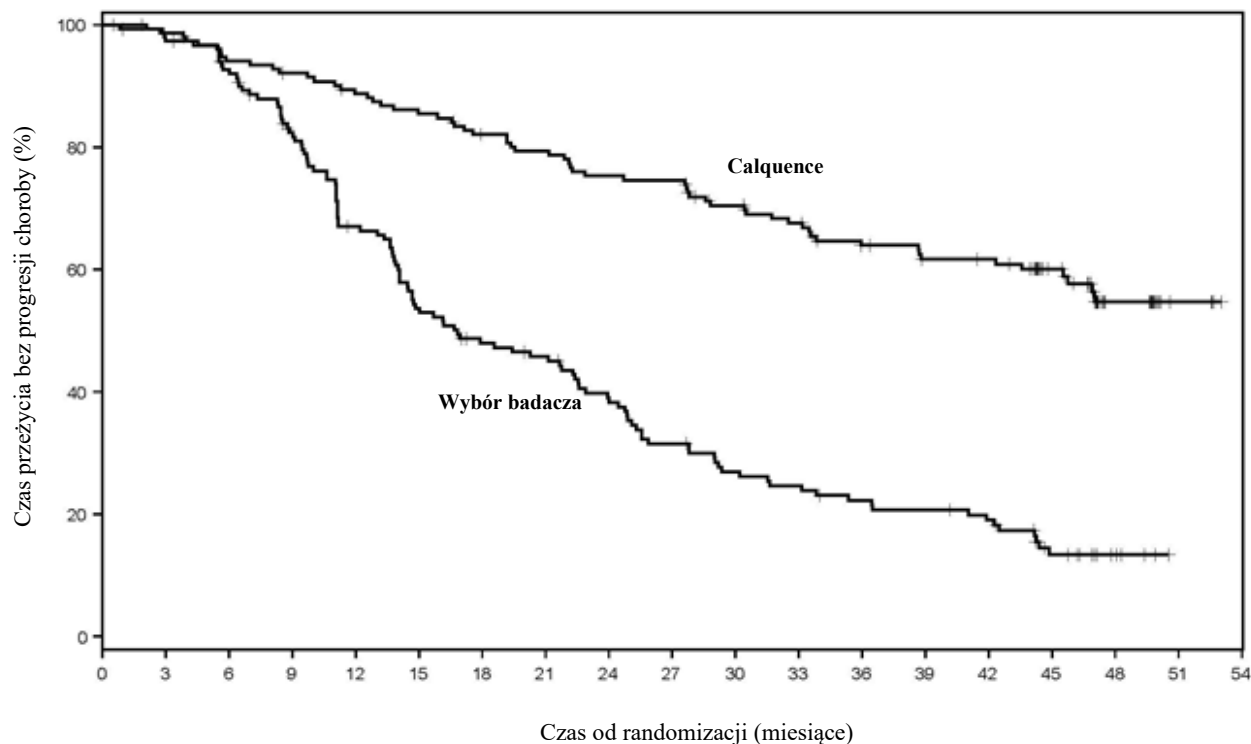
CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; PD=progresja choroby

* Według oceny INV.

^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P=0,0783 dla OS.

[†] Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją.

Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS ocenionego przez INV w analizie końcowej u pacjentów z CLL (ASCEND)



Wyniki dotyczące PFS ocenionego przez badacza w analizie końcowej po zastosowaniu produktu Calquence były spójne w podgrupach, w tym także w podgrupach z dużym ryzykiem i były spójne z analizą pierwotną.

Pacjenci z wcześniej nieleczonym MCL

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Calquence u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL oceniono w badaniu ECHO, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W badaniu ECHO uczestniczyło 598 pacjentów w wieku 65 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem MCL, wcześniej nieleczonym.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do 2 grup terapeutycznych otrzymujących:

- Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (grupa Calquence + BR): produkt leczniczy Calquence w dawce 100 mg podawano dwa razy na dobę od 1. dnia 1. cyklu, w sposób ciągły. Bendamustynę w dawce 90 mg/m² pc. podawano dożylnie przez 30 minut w 1. i 2. dniu każdego z sześciu 28-dniowych cykli; a rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. podawano dożylnie w 1. dniu każdego z sześciu 28-dniowych cykli. Calquence + BR podawano przez maksymalnie 6 cykli leczenia (leczenie indukcyjne).
- Placebo w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (grupa placebo + BR): placebo podawano dwa razy na dobę od 1. dnia 1. cyklu, w sposób ciągły. Bendamustynę w dawce 90 mg/m² pc. podawano dożylnie przez 30 minut w 1. i 2. dniu każdego z sześciu 28-dniowych cykli; a

rytuksymab w dawce 375 mg/m² pc. podawano dożylnie w 1. dniu każdego z sześciu 28-dniowych cykli. Placebo + BR podawano przez maksymalnie 6 cykli leczenia (leczenie indukcyjne).

Calquence lub placebo podawano nieprzerwanie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Po leczeniu indukcyjnym pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (PR lub CR) otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego co drugiego cyklu przez maksymalnie 12 dodatkowych dawek aż do cyklu 30. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo + BR, u których potwierdzono PD kwalifikowali się do zmiany leczenia na monoterapię produktem Calquence w dawce 100 mg dwa razy na dobę do czasu drugiej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Pacjentów poddanych randomizacji stratyfikowano ze względu na region geograficzny (Ameryka Północna / Europa Zachodnia / Inny) oraz wyniki uproszczonego wskaźnika MIPI (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0-3 / 4-5 / 6-11).

Mediana wieku wynosiła 71 lat (65-86), 70,7% stanowili mężczyźni, 78,3% pacjentów było rasy kaukaskiej, u 93,1% stan sprawności według ECOG wynosił 0-1. Wynik uproszczonego wskaźnika MIPI wskazywał na ryzyko niskie (0-3) u 33,1%, pośrednie (4-5) u 42,8% i wysokie (6-11) u 24,1% pacjentów. Łącznie u 37,7% pacjentów masa guza wynosiła ≥ 5 cm, a u 86% występowała choroba w IV stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji z Ann Arbor. Agresywne warianty MCL takie jak blastoidalny i pleomorficzny obserwowano odpowiednio u 7,7% i 5,5% pacjentów. Łącznie u 47,8% pacjentów wskaźnik proliferacji Ki-67 wyniósł $\geq 30\%$. Charakterystyka wyjściowa była podobna w obu grupach.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależny komitet weryfikacyjny (ang. Independent Review Committee, IRC) według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 r. dotyczących chłoniaka nieziarniczego (ang. non-Hodgkin's lymphoma, NHL) u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL. Dodatkowo, IRC oceniał także ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR).

Ocena PFS według IRC została przeprowadzona po medianie czasu obserwacji wynoszącej 49,8 miesiąca.

Po dalszych 6 miesiącach obserwacji od czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy PFS i po medianie obserwacji wynoszącej 63,0 miesiąca, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup terapeutycznych. Łącznie odnotowano 218 zgonów: 105 (35,1%) w grupie Calquence + BR i 113 (37,8%) w grupie placebo + BR. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 16. Krzywe Kaplana-Meiera ilustrujące PFS przedstawiono na rycinie 5.

Tabela 16. Wyniki dotyczące skuteczności u wcześniej nieleczonych pacjentów z MCL w badaniu ECHO

	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
PFS w ocenie IRC		
Mediana (95% CI)	66,4 (55,1; NE)	49,6 (36,0; 64,1)
HR (95% CI) (ze stratyfikacją)*	0,73 (0,57; 0,94)	
Wartość p [‡]	0,0160	
ORR w ocenie IRC		

	Calquence + BR N=299	Placebo + BR N=299
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95% CI	87,3;93,8	83,9; 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Wartość p	0,2196	-

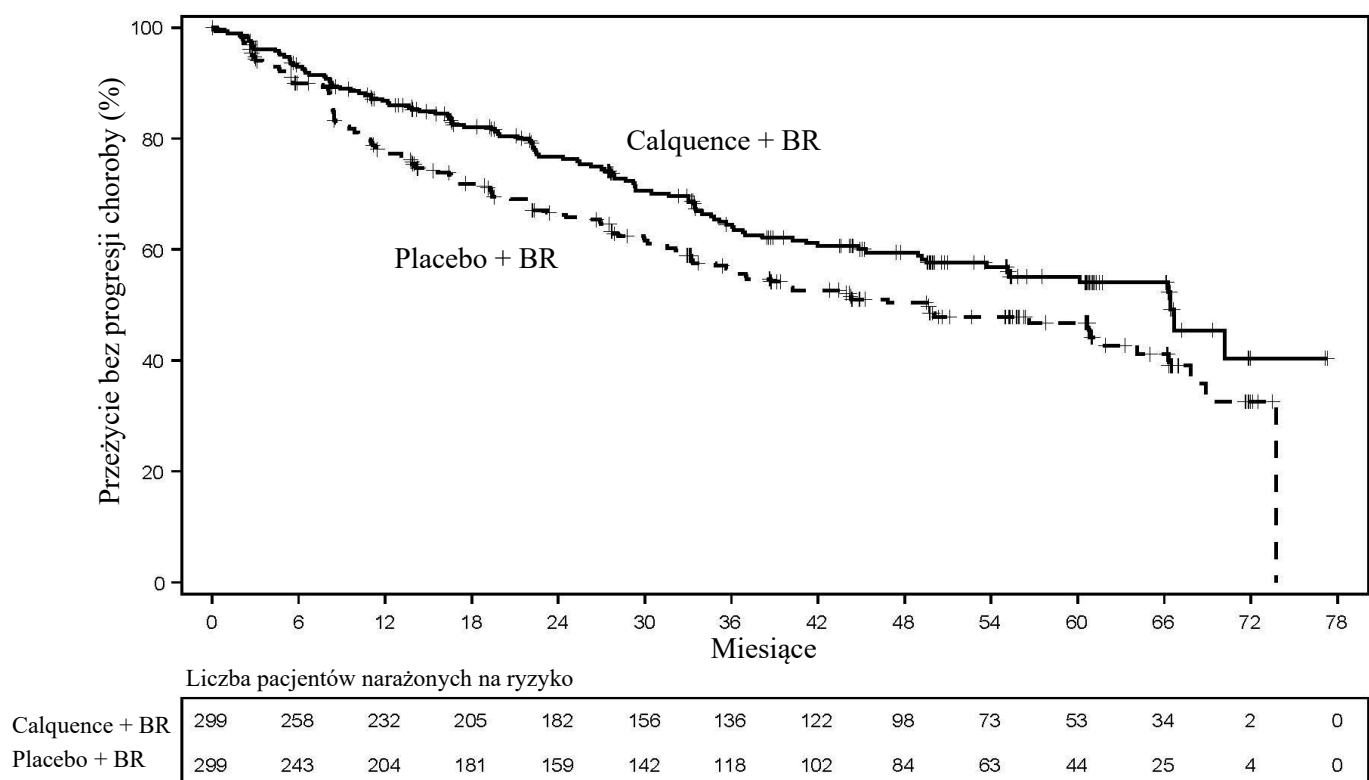
HR = współczynnik ryzyka, CR = odpowiedź całkowita, PR = odpowiedź częściowa, NE = nieocenialne

*Stratyfikacja uwzględniająca czynniki stratyfikacji podczas randomizacji: region geograficzny (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Inny) i wynik uproszczonego wskaźnika MIPI (ryzyko niskie [0 do 3], ryzyko pośrednie [4 do 5], ryzyko wysokie [6 do 11]) na podstawie informacji zebranych za pośrednictwem systemu IXRS.

Oszacowanie na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją, dla współczynnika ryzyka (95% CI).

‡Oszacowanie na podstawie testu log-rank ze stratyfikacją dla wartości p.

Rycina 5. Krzywa Kaplana--Meiera ilustrująca PFS w ocenie IRC u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL (badanie ECHO)



Pacjenci z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego CALQUENCE w MCL oceniano w otwartym, wielośrodowym, jednoramiennym badaniu II fazy (badanie ACE-LY-004) z udziałem 124 wcześniej leczonych pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy CALQUENCE w dawce 100 mg podawanej doustnie dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Badanie nie objęło pacjentów, którzy otrzymali

wcześniejsze leczenie inhibitorami BTK lub BCL-2. Pierwszorzędownym punktem końcowym był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza według klasyfikacji z Lugano dotyczącej chłoniaka nieziarniczego. Czas trwania odpowiedzi (DoR) był dodatkowym kryterium oceny. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie końcowej (po 54 miesiącach) przedstawiono w tabeli 17.

W końcowej analizie mediana wieku wyniosła 68 (zakres 42 do 90) lat, 79,8% stanowili mężczyźni, a 74,2% stanowiły osoby rasy kaukaskiej. W punkcie początkowym u 92,8% pacjentów stan sprawności według ECOG wynosił 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 46,3 miesiąca, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres od 1 do 5), w tym u 17,7% pacjentów przeprowadzono wcześniej przeszczepienie komórek macierzystych. Najczęściej stosowanymi wcześniejszymi schematami leczenia były schematy oparte na CHOP (51,6%) i ARA-C (33,9%). W punkcie początkowym u 37,1% pacjentów występował co najmniej jeden guz o najdłuższej średnicy wynoszącej ≥ 5 cm, u 72,6% stwierdzono zajęcie dodatkowych węzłów chłonnych, w tym u 50,8% obserwowano zajęcie szpiku kostnego. Wynik uproszczonego wskaźnika MIPI (obejmujący wiek, stan sprawności według ECOG oraz wyjściową aktywność dehydrogenazy mleczanowej i liczbę białych krwinek) wskazywał na ryzyko średnie u 43,5% i wysokie u 16,9% pacjentów.

Tabela 17. ORR i DoR u pacjentów z MCL (w badaniu ACE-LY-004) w analizie końcowej przeprowadzonej po 54 miesiącach

	Ocena badacza po 54 miesiącach N=124 n (%) (95% CI*)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	
Całkowity odsetek odpowiedzi	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Odpowiedź całkowita	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Odpowiedź częściowa	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Odpowiedź niemożliwa do oceny [†]	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
Czas trwania odpowiedzi (DoR)	
Mediana (miesiące)	28,6 (17,5; 39,1)
CI=przedział ufności *95% dokładny przedział ufności z rozkładu dwumianowego. [†] Obejmuje pacjentów bez odpowiedniej oceny choroby po punkcie początkowym.	

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Calquence we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałych komórek B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (PK) akalabrutynibu i jego aktywnego metabolitu, ACP-5862, badano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B. Akalabrutynib wykazuje proporcjonalność do dawki, a zarówno akalabrutynib, jak i ACP-5862 wykazują prawie liniową

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

Wykazano, że tabletki Calquence i kapsułki Calquence są biorównoważne. Tabletki Calquence zawierają maleinian akalabrutynibu, będący solą akalabrutynibu, która wykazuje większą rozpuszczalność przy wyższym pH niż zasada akalabrutynibu będąca substancją czynną zawartą w kapsułkach Calquence. Z tego względu tabletki Calquence są lepiej wchłaniane w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego.

Wchłanianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosił 0,2-3,0 godziny dla akalabrutynibu i 0,5-4,0 godzin dla ACP-5862. Bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego Calquence wynosiła 25%.

Wpływ pokarmu na akalabrutynib

Podanie zdrowym osobom pojedynczej dawki 100 mg akalabrutynibu w postaci tabletek z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (około 918 kalorii, 59 gramów węglowodanów, 59 gramów tłuszczu i 39 gramów białka) nie wpływało na średnie AUC w porównaniu z podawaniem leku na czczo. W wyniku tego C_{max} zmniejszyło się o 54%, a T_{max} był opóźniony o 1-2 godziny.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

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

Interakcje z białkami transportowymi

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

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

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg akalabrutynibu w postaci tabletek, średnia geometryczna okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) akalabrutynibu wyniosła 1,4 godziny. $T_{1/2}$ aktywnego metabolitu ACP-5862 wyniósł 6,6 godziny.

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

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania akalabrutynibu.

Działanie genotoksyczne/mutagenne/fototoksyczne

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

Na podstawie oceny fototoksyczności z użyciem linii komórkowej 3T3 *in vitro* uważa się, że akalabrutynib wykazuje małe ryzyko fototoksyczności u ludzi.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U szczurów w badaniu mikroskopowym zaobserwowano toksyczne działanie na trzustkę o nasileniu minimalnym do łagodnego (krwotok/pigment/zapalenie/włóknienie w wyspach) dla wszystkich poziomów dawki. W badaniach trwających do 6 miesięcy obserwowano działania na nerki o nasileniu minimalnym do łagodnego niebędące działaniami niepożądanymi (bazofilia w kanalikach, regeneracja kanalików i zapalenie), dla których wartość NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level, najwyższa dawka, przy której nie obserwuje się działań niepożądanych) wyniosła 30 mg/kg mc./dobę u szczurów. Średnie ekspozycje (AUC) przy NOAEL u samców i samic szczurów stanowią odpowiednio 0,6-krotność i 1-krotność ekspozycji klinicznej po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę. Najmniejsza dawka, przy której obserwowano działania niepożądane (ang. Lowest Adverse Observed Effect Level, LOAEL) w postaci odwracalnych zmian w nerkach (umiarkowane zwyrodnienie kanalików nerkowych) i w wątrobie (martwica poszczególnych hepatocytów) w badaniu przewlekłej ekspozycji u szczurów, wynosiła 100 mg/kg/dobę i zapewniała margines ekspozycji 4,2 razy większy niż narażenie kliniczne po podaniu zalecanej dawki 100 mg dwa razy na dobę. W badaniach trwających 9 miesięcy prowadzonych na psach, wartość NOAEL wyniosła 10 mg/kg mc./dobę, co odpowiada ekspozycji stanowiącej 3-krotność klinicznej wartości AUC po podaniu zalecanej dawki klinicznej. U psów po podaniu dawki 30 mg/kg mc./dobę (9-krotność klinicznej wartości AUC) obserwowano minimalne zwyrodnienie kanalików nerkowych, nieznaczne zmniejszenie masy śledziony, przemijające zmniejszenie masy krwinek czerwonych w stopniu minimalnym do łagodnego, a także zwiększenie aktywności ALAT i ALP.

Toksyczne działania na serce szczurów (krwawienie do mięśnia sercowego, zapalenie, martwica) i psów (zapalenie okołonaczyniowe/naczyniowe) obserwowano tylko u tych zwierząt, które umierały podczas badań po podaniu dawek większych niż maksymalna dawka tolerowana (ang. maximum tolerated dose, MTD). Ekspozycja u szczurów i psów, przy której obserwowano wpływ na serce była odpowiednio co najmniej 6,8 razy i 25 razy większa niż kliniczna wartość AUC. Ocena odwracalności zmian dotyczących serca nie była możliwa, ponieważ obserwowano je tylko dla dawek powyżej MTD.

Toksyczny wpływ na rozród

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona (E463)
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Kopowidon
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z Aluminium/Aluminium oznaczone symbolami słońca/księżyca zawierające 8 lub 10 tabletek powlekanych. Pudełka tekturowe po 56 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26 maja 2026

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