

**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Calquence 100 mg tvrdé tobolky

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acalabrutinibum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tvrdé tobolky se žlutým tělem a modrým víčkem o velikosti 1 (20 mm) s označením „ACA 100 mg“ černým inkoustem.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčivý přípravek Calquence v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL).

Přípravek Calquence v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu tímto přípravkem musí zahajovat a vést lékař, který má zkušenosti s léčbou protinádorovými léčivými přípravky.

### Dávkování

Doporučená dávka je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 200 mg). Informace o dávkování obinutuzumabu viz informace o přípravku pro doporučené dávkování obinutuzumabu.

Dávkový interval je přibližně 12 hodin.

Léčba přípravkem Calquence má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

### Úprava dávky

#### *Nežádoucí účinky*

Doporučená úprava dávkování přípravku Calquence při výskytu nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  je uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1. Doporučená úprava dávky při nežádoucích účincích\***

Nežádoucí účinek	Výskyt nežádoucích účinků	Úprava dávky (Počáteční dávka = 100 mg přibližně každých 12 hodin)
Trombocytopenie s projevy krvácení stupně 3, trombocytopenie stupně 4 nebo neutropenie stupně 4 po dobu delší než 7 dnů	První a druhý	Přerušeni užívání přípravku Calquence Jakmile se toxicita sníží na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu, může se s léčbou přípravkem Calquence pokračovat na dávce 100 mg přibližně každých 12 hodin
Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyšší	Třetí	Přerušeni užívání přípravku Calquence. Jakmile se toxicita sníží na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu, může se s léčbou přípravkem Calquence pokračovat na snížené dávce 100 mg jednou denně
	Čtvrtý	Ukončení užívání přípravku Calquence.

\* Nežádoucí účinky odstupňované podle Terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního institutu pro léčbu rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE) verze 4.03.

#### *Interakce*

Doporučení týkající se použití přípravku Calquence s inhibitory nebo induktory CYP3A a látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny jsou uvedeny v tabulce 2 (viz bod 4.5).

**Tabulka 2. Použití s inhibitory nebo induktory CYP3A a látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny**

	Souběžně podávaný léčivý přípravek	Doporučené užívání přípravku Calquence
	Silný inhibitor CYP3A	Je třeba vyloučit souběžné podávání.

<b>Inhibitory CYP3A</b>		Jestliže se tyto inhibitory používají krátkodobě (např. antiinfektiva po dobu až sedmi dnů), je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence.
	Středně silný inhibitor CYP3A	Není nutná úprava dávky. Je třeba pečlivě sledovat nežádoucí účinky u pacientů, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A.
	Slabý inhibitor CYP3A	Není nutná úprava dávky.
<b>Induktory CYP3A</b>	Silný CYP3A induktor	Je třeba vyloučit souběžné podávání.
<b>Látky snižující žaludeční kyselinu</b>	Inhibitory protonové pumpy	Je třeba vyloučit souběžné podávání.
	Antagonisté H2-receptoru	Přípravek Calquence je třeba užít 2 hodiny před podáním (nebo 10 hodin po podání) antagonisty H2-receptoru.
	Antacida	Interval mezi podáním léčivých přípravků má být alespoň 2 hodiny.

### Vynechaná dávka

Pokud pacient zmešká dávku přípravku Calquence o více než 3 hodiny, má být poučen, aby další dávku užil v pravidelný čas. Vynechaná dávka nesmí být nahrazena užitím dvojnásobné dávky přípravku Calquence.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické klinické studie. V klinických studiích s přípravkem Calquence byli léčeni pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Má být udržována hydratace a pravidelně monitorovány hladiny kreatininu v séru. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) je třeba podávat přípravek Calquence, pouze pokud přínos převažuje nad rizikem a pacienty je třeba důkladně monitorovat kvůli známkám toxicity. V případě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A, Child-Pugh třídy B, nebo celkový bilirubin na 1,5–3násobku horní hranice normálu [upper limit of normal, ULN] a jakékoliv AST) není doporučována úprava dávky. Nicméně pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater musí být důkladně monitorováni kvůli známkám toxicity. Použití přípravku Calquence u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C nebo celkový bilirubin na  $> 3$ násobku ULN a jakékoliv AST) se nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Závažné srdeční onemocnění*

Pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním byli z klinických studií s přípravkem Calquence vyloučeni.

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Calquence u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek Calquence je určen pro perorální užití. Tobolky mají být polykány vcelku a zapijí se vodou každý den přibližně ve stejný čas, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.5). Tobolky se nesmí kousat, rozpouštět nebo otevírat, protože by tak mohlo být ovlivněno vstřebávání léčiva do těla.

## **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Krvácení

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily závažné krvácivé příhody včetně krvácení do centrálního nervového systému a gastrointestinálního krvácení, některé s fatálním následkem. Tyto příhody se objevily jak u pacientů s trombocytopenií, tak bez trombocytopenie. Celkově byly krvácivé příhody méně závažné, včetně modřin nebo petechií (viz bod 4.8).

Mechanismus vzniku krvácivých příhod není zcela znám.

Pacienti užívající antitrombotika mohou být více ohroženi krvácením. Je-li z lékařského hlediska nutné souběžně užívat těchto přípravků, je třeba při používání antitrombotik zvážit další monitorování pacientů kvůli známkám krvácení. Warfarin nebo další antagonisté vitamínu K se nemají podávat souběžně s přípravkem Calquence.

Je třeba zvážit přínos a riziko přerušování užívání přípravku Calquence alespoň 3 dny před chirurgickým zákrokem a 3 dny po chirurgickém zákroku.

### Infekce

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily závažné infekce (bakteriální, virové nebo mykotické), včetně fatálních případů. Tyto infekce se objevily především v nepřítomnosti neutropenie stupně 3 nebo 4, neutropenická infekce byla hlášena u 1,9 % všech pacientů. Objevily se infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV) a viru herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8).

### *Reaktivace viru*

U pacientů užívajících přípravek Calquence byly zaznamenány případy reaktivace viru hepatitidy B. Stav hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením léčby přípravkem Calquence. Pokud pacienti mají pozitivní sérologický nález hepatitidy B, musí být před začátkem léčby provedena konzultace s hepatologem a pacient musí být monitorován a ošetřován v souladu s místními lékařskými standardy pro prevenci reaktivace hepatitidy B.

V návaznosti na užívání přípravku Calquence v kontextu s předchozí nebo souběžnou imunosupresivní léčbou byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních případů. V rámci diferenciální diagnostiky u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy musí lékaři vzít PML

v úvahu. Vznikne-li podezření na PML, musí být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba přípravkem Calquence musí být pozastavena až do vyloučení PML. V případě jakýchkoliv pochybností je třeba zvážit vyšetření u neurologa a použití vhodných diagnostických prostředků pro hodnocení PML, včetně snímku z MRI, nejlépe s použitím kontrastní látky, vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost DNA JC viru a zopakování neurologického vyšetření.

Je třeba zvážit profylaxi v souladu se standardní péčí o pacienty se zvýšeným rizikem oportunních infekcí. Je třeba sledovat pacienty kvůli známkám a příznakům infekce a zajistit vhodnou léčbu.

### Cytopenie

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily nežádoucí účinky související s léčbou jako cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anémie nebo trombocytopenie. Je třeba sledovat krevní obraz, jak je z lékařského hlediska indikováno (viz bod 4.8).

### Další primární malignity

U pacientů s hematologickými malignitami léčenými přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily další primární malignity, včetně kožních a mimokožních karcinomů. Případy kožních karcinomů byly hlášeny často. Pacienty je třeba sledovat z důvodu vzniku kožního karcinomu a poučit pacienty o ochraně před slunečním zářením (viz bod 4.8).

### Atriální fibrilace

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily atriální fibrilace/flutter. Pacienty je třeba sledovat kvůli symptomům (např. palpitace, závrať, synkopa, bolest na hrudi, dušnost) atriální fibrilace a atriálního flutteru a zajistit vyšetření EKG, jak je z lékařského hlediska indikováno (viz body 4.5 a 4.2).

U pacientů, u nichž se během léčby přípravkem Calquence vyvinou atriální fibrilace, musí být provedeno důkladné zhodnocení rizika tromboembolické nemoci. U pacientů s vysokým rizikem tromboembolické nemoci je třeba pečlivě zvážit kontrolovanou antikoagulační léčbu a je třeba uvažovat o alternativních léčebných možnostech k přípravku Calquence.

### Další léčivé přípravky

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Calquence může vést ke zvýšené expozici akalabrutinibu a následně k zvýšení rizika toxicity. Souběžné podávání induktorů CYP3A může naopak vést ke snížené expozici akalabrutinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Je třeba vyloučit souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A. Pokud budou tyto inhibitory užívány krátkodobě (např. antiinfektiva do sedmi dnů), je třeba léčbu přípravkem Calquence přerušit. V případě nutnosti užívání středně silných inhibitorů CYP3A musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu možného výskytu toxicity (viz body 4.2 a 4.5). Z důvodu rizika nedostatečné účinnosti přípravku Calquence je třeba vyloučit souběžné užívání silných induktorů CYP3A4.

### Přípravek Calquence obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit jsou primárně metabolizovány izoenzymy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) a obě látky jsou substráty pro P-gp a protein rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP).

### Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu

### *Inhibitory CYP3A/P-gp*

Souběžné podávání přípravku Calquence se silným inhibítozem CYP3A/P-gp (200 mg itrakonazolu jedenkrát denně po dobu 5 dnů) u zdravých subjektů (n=17) zvýšilo hodnotu  $C_{max}$  a AUC akalabrutinibu 3,9krát, resp. 5krát.

Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými inhibitory CYP3A/P-gp. Jestliže silné inhibitory CYP3A/P-gp (např. ketokonazol, konivaptan, klarithromycin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) budou užívány krátkodobě, je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence (viz bod 4.2).

Souběžné podávání přípravku Calquence se středně silnými inhibitory CYP3A (400 mg flukonazolu v jedné dávce nebo 200 mg isavukonazolu v opakovaných dávkách po dobu 5 dnů) u zdravých subjektů zvýšilo hodnotu  $C_{max}$  a AUC akalabrutinibu 1,4krát až 2krát, zatímco  $C_{max}$  a AUC aktivního metabolitu ACP-5862 byly sníženy 0,65krát až 0,88krát ve srovnání s podáváním samotného akalabrutinibu. V kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A není nutná úprava dávkování. Pacienti je třeba pečlivě sledovat ohledně nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

### Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu

#### *Induktory CYP3A*

Souběžné podávání silného induktoru CYP3A (600 mg rifampicinu jednou denně po dobu 9 dnů) u zdravých subjektů (n=24) snížilo  $C_{max}$  a AUC akalabrutinibu o 68 %, resp. 77 %.

Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin). Je třeba vyloučit souběžné podávání s třezalkou tečkovanou, která může nepředvídatelně snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu.

#### *Léčivé přípravky snižující množství žaludeční kyseliny*

Rozpustnost akalabrutinibu klesá se zvyšujícím se pH. Souběžné podávání akalabrutinibu s antacidem (1 g uhličitanu vápenatého) u zdravých subjektů snížilo AUC akalabrutinibu o 53 %. Souběžné podávání s inhibítozem protonové pumpy (40 mg omeprazolu po dobu 5 dnů) snížilo AUC akalabrutinibu o 43 %.

Je-li vyžadována léčba látkou snižující množství žaludeční kyseliny, je třeba zvážit použití antacida (např. uhličitanu vápenatého) nebo antagonisty  $H_2$ -receptorů (např. ranitidin nebo famotidin). V případě užívání s antacidou musí být odstup mezi užitím obou přípravků alespoň 2 hodiny (viz bod 4.2). V případě antagonistů  $H_2$ -receptorů je třeba užít přípravek Calquence 2 hodiny před užitím (nebo 10 hodin po užití) antagonisty  $H_2$ -receptoru. Vzhledem k dlouhodobému účinku inhibítozem protonové pumpy by časový odstup dávek inhibítozem protonové pumpy neeliminoval interakci s přípravkem Calquence a proto je třeba souběžné užívání vyloučit (viz bod 4.2).

### Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem Calquence

#### *Substráty CYP3A*

Na základě *in vitro* údajů nelze vyloučit, že akalabrutinib působí jako inhibítozem CYP3A4 na úrovni střevní sliznice a může zvyšovat expozici substrátům CYP3A4 citlivým na střevní metabolismus CYP3A. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném podávání akalabrutinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím podávanými perorálně (např. cyklosporin, ergotamin, pimozid).

#### *Účinek akalabrutinibu na substráty CYP1A2*

Studie *in vitro* ukazují, že akalabrutinib indukuje CYP1A2. Souběžné podávání akalabrutinibu se substráty CYP1A2 (např. teofylin, kofein) může vést ke snížené expozici.

#### *Účinky akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu, ACP-5862 na transportní systémy léčivých přípravků*

Akalabrutinib může zvyšovat expozici souběžně podávaných substrátů BCRP (např. methotrexát) inhibicí střevního BCRP (viz bod 5.2). Pro minimalizaci potenciálu interakce v gastrointestinálním traktu musí být substráty BCRP s úzkým terapeutickým intervalem užívány perorálně alespoň 6 hodin před podáním nebo po podání akalabrutinibu.

ACP-5862 může zvyšovat expozici souběžně podávaným substrátům MATE1 (např. metformin) inhibicí MATE1 (viz bod 5.2). Pacienti souběžně užívající další léčivé přípravky, jejichž eliminace závisí na MATE1 (např. metformin), musí být sledováni kvůli známkám změněné snášenlivosti způsobené zvýšenou expozicí souběžné medikace během užívání přípravku Calquence.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění během užívání přípravku Calquence.

### Těhotenství

O použití akalabrutinibu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jen omezené množství údajů. Na základě zjištění ze studií na zvířatech existuje riziko expozice plodu akalabrutinibu během těhotenství. U potkanů byla pozorována dystokie (obtížný nebo prodloužený porod) a podávání březím králíkům bylo spojeno se zpomaleným růstem plodu (viz bod 5.3).

Jestliže klinický stav ženy nevyžaduje léčbu akalabrutinibem, přípravek Calquence se během těhotenství nesmí užívat.

### Kojení

Není známo, zda je akalabrutinib vylučován do lidského mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu akalabrutinibu na kojence nebo na tvorbu mateřského mléka. Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit byly přítomny v mléce kojících potkanů. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Kojícím ženám je doporučeno nekojit během léčby přípravkem Calquence a 2 dny po užití poslední dávky.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Calquence na lidskou fertilitu. V neklinické studii s akalabrutinibem se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na parametry fertility (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Calquence nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby akalabrutinibem byl hlášen pocit únavy a závratě a pacientům, kteří pocítí tyto příznaky, je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud příznaky neustoupí.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu



Ve skupině 1 040 pacientů léčených přípravkem Calquence v monoterapii byly mezi nejčastějšími ( $\geq 20$  %) nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně zaznamenány infekce (66,7 %), bolest hlavy (37,8 %), průjem (36,7 %), tvorba modřin (34,1 %), muskuloskeletální bolest (33,1 %), nauzea (21,7 %), únava (21,3 %), kašel (21 %) a vyrážka (20,3 %). Nejčastěji hlášenými ( $\geq 5$  %) nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly infekce (17,6 %), leukopenie (14,3 %), neutropenie (14,2 %) a anémie (7,8 %).

Ve skupině 223 pacientů léčených přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie byly mezi nejčastějšími ( $\geq 20$  %) nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášeny infekce (74 %), muskuloskeletální bolest (44,8 %), průjem (43,9 %), bolest hlavy (43 %), leukopenie (31,8 %), neutropenie (31,8 %), kašel (30,5 %), únava (30,5 %), bolest kloubů (26,9 %), nauzea (26,9 %), závratě (23,8 %) a zácpa (20,2 %). Nejčastěji hlášenými ( $\geq 5$  %) nežádoucími účinky přípravku stupně  $\geq 3$  byly leukopenie (30 %), neutropenie (30 %), infekce (21,5 %), trombocytopenie (9 %) a anémie (5,8 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky léčiv byly identifikovány v rámci klinických studií u pacientů užívajících přípravek Calquence k léčbě hematologických malignit. Medián trvání léčby přípravkem Calquence v sdruženém souboru údajů byl 26,2 měsíce.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu, přičemž nejčastější reakce jsou uvedeny jako první. Dále je pro každý nežádoucí účinek definována kategorie odpovídající frekvenci výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky \* u pacientů s hematologickými malignitami, kteří byli léčeni akalabrutinibem v monoterapii (n=1040)**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Termín MedDRA</b>	<b>Celková frekvence (frekvence všech stupňů CTCAE)</b>	<b>Četnost CTCAE stupně <math>\geq 3</math><sup>†</sup></b>
<b>Infekce a infestace</b>	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté (22 %)	0,8 %
	Sinusitida	Velmi časté (10,7 %)	0,3 %
	Pneumonie	Časté (8,7 %)	5,1 %
	Infekce močových cest	Časté (8,5 %)	1,5 %
	Nazofaryngitida	Časté (7,4 %)	0 %
	Bronchitida	Časté (7,6 %)	0,3 %
	Herpetické virové infekce <sup>†</sup>	Časté (5,9 %)	0,7 %
	Aspergilové infekce <sup>†</sup>	Méně časté (0,5 %)	0,4 %
	Reaktivace hepatitidy B	Méně časté (0,1 %)	0,1 %
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	Druhá primární malignita <sup>†</sup>	Velmi časté (12,2 %)	4,1 %
	Nemelanové malignity kůže <sup>†</sup>	Časté (6,6 %)	0,5 %
	Druhá primární malignita vyjma nemelanomů kůže <sup>†</sup>	Časté (6,5 %)	3,8 %

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie <sup>†</sup>	Velmi časté (15,7 %)	14,2 %
	Anémie <sup>†</sup>	Velmi časté (13,8 %)	7,8 %
	Trombocytopenie <sup>†</sup>	Časté (8,9 %)	4,8 %
	Lymfocytóza	Méně časté (0,3 %)	0,2 %
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Syndrom nádorového rozpadu <sup>±</sup>	Méně časté (0,5 %)	0,4 %
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Velmi časté (37,8 %)	1,1 %
	Závrať	Velmi časté (13,4 %)	0,2 %
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní/flutter <sup>†</sup>	Časté (4,4 %)	1,3 %
<b>Cévní poruchy</b>	Zhmoždění <sup>†</sup>	Velmi časté (34,1 %)	0 %
	Kontuze	Velmi časté (21,7 %)	0 %
	Petechie	Velmi časté (10,7 %)	0 %
	Ekchymózy	Časté (6,3 %)	0 %
	Krvácení/hematom <sup>†</sup>	Velmi časté (12,6 %)	1,8 %
	Gastrointestinální krvácení Intrakraniální krvácení	Časté (2,3 %) Časté (1 %)	0,6 % 0,5 %
	Hypertenze <sup>†</sup>	Velmi časté (7,6 %)	3,5 %
	Epistaxe	Časté (7 %)	0,3 %
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Velmi časté (36,7 %)	2,6 %
	Nauzea	Velmi časté (21,7 %)	1,2 %
	Zácpa	Velmi časté (14,5 %)	0,1 %
	Zvracení	Velmi časté (13,3 %)	0,9 %
	Bolest břicha <sup>†</sup>	Velmi časté (12,5 %)	1 %
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka <sup>†</sup>	Velmi časté (20,3 %)	0,6 %
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>†</sup>	Velmi časté (33,1 %)	1,5 %
	Artralgie	Velmi časté (19,1 %)	0,7 %
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava	Velmi časté (21,3 %)	1,7 %
	Astenie	Časté (5,3 %)	0,8 %
<b>Vyšetření<sup>¶</sup> (Zjištění založená na výsledcích testů)</b>	Snížený hemoglobin <sup>§</sup>	Velmi časté (42,6 %)	10,1 %
	Snížený absolutní počet neutrofilů <sup>§</sup>	Velmi časté (41,8 %)	20,7 %
	Snížené trombocyty <sup>§</sup>	Velmi časté (31,1 %)	6,9 %

\*V souladu s všeobecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí příhody podle Národního institutu pro léčbu rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verze 4.03.

†Zahrnuje termíny pro více nežádoucích účinků.

±Jeden případ syndromu nádorového rozpadu iniciovaného léčivem byl zaznamenán v rameni s akalabrutinibem ve studii ASCEND.

§Představuje incidenci laboratorních nálezů, nikoli hlášené nežádoucí účinky.

¶Uvedeno jako stupně podle CTCAE.

**Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů s hematologickými malignitami, kteří byli léčeni akalabrutinibem v kombinaci\* (n=223)**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Termín MedDRA</b>	<b>Celková frekvence (frekvence všech stupňů CTCAE)</b>	<b>Četnost CTCAE stupně <math>\geq 3</math><sup>†</sup></b>
<b>Infekce a infestace</b>	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté (31,4 %)	1,8 %
	Sinusitida	Velmi časté (15,2 %)	0,4 %
	Nazofaryngitida	Velmi časté (13,5 %)	0,4 %
	Infekce močových cest	Velmi časté (13 %)	0,9 %
	Pneumonie	Velmi časté (10,8 %)	5,4 %
	Bronchitida	Časté (9,9 %)	0 %
	Herpetické virové infekce <sup>†</sup>	Časté (6,7 %)	1,3 %
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Méně časté (0,4 %) <sup>§</sup>	0,4 %
	Reaktivace hepatidy B	Méně časté (0,9 %)	0,1 %
	Aspergilové infekce <sup>†</sup>	Vzácné (0 %)	0 %
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</b>	Druhá primární malignita <sup>†</sup>	Velmi časté (12 %)	4,0 %
	Nemelanomové malignity kůže <sup>†</sup>	Časté (7,6 %)	0,4 %
	Druhá primární malignita vyjma nemelanomů kůže <sup>†</sup>	Časté (6,3 %)	3,6 %
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie <sup>†</sup>	Velmi časté (31,8 %)	30 %
	Trombocytopenie <sup>†</sup>	Velmi časté (13,9 %)	9 %
	Anémie <sup>†</sup>	Velmi časté (11,7 %)	5,8 %
	Lymfocytóza	Méně časté (0,4 %)	0,4 %
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Syndrom nádorového rozpadu <sup>±</sup>	Méně časté (1,8 %)	1,3 %
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Velmi časté (43 %)	0,9 %
	Závrať	Velmi časté (23,8 %)	0 %
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní/flutter <sup>†</sup>	Časté (3,1 %)	0,9 %

<b>Cévní poruchy</b>	Zhmoždění <sup>†</sup>	Velmi časté (38,6 %)	0 %
	Kontuze	Velmi časté (27,4 %)	0 %
	Petechie	Velmi časté (11,2 %)	0 %
	Ekchymózy	Běžné (3,1 %)	0 %
	Krvácení/hematom <sup>†</sup>	Velmi časté (17,5 %)	1,3 %
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Gastrointestinální krvácení	Časté (3,6 %)	0,9 %
	Intrakraniální krvácení	Méně časté (0,9 %)	0 %
	Hypertenze <sup>†</sup>	Velmi časté (13,5 %)	3,6 %
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Epistaxe	Časté (8,5 %)	0 %
	Průjem	Velmi časté (43,9 %)	4,5 %
	Nauzea	Velmi časté (26,9 %)	0 %
	Zácpa	Velmi časté (20,2 %)	0 %
	Zvracení	Velmi časté (19,3 %)	0,9 %
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest břicha <sup>†</sup>	Velmi časté (14,8 %)	1,3 %
	Vyrážka <sup>†</sup>	Velmi časté (30,9 %)	1,8 %
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>†</sup>	Velmi časté (44,8 %)	2,2 %
	Artralgie	Velmi časté (26,9 %)	1,3 %
<b>Vyšetření<sup>¶</sup> (Zjištění založená na výsledcích testů)</b>	Únava	Velmi časté (30,5 %)	1,8 %
	Astenie	Časté (7,6 %)	0,4 %
	Snížený absolutní počet neutrofilů <sup>§</sup>	Velmi časté (57,4 %)	35 %
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Snížené trombocyty <sup>§</sup>	Velmi časté (46,2 %)	10,8 %
	Snížený hemoglobin <sup>§</sup>	Velmi časté (43,9 %)	9 %

\*V souladu s všeobecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí příhody podle Národního institutu pro léčbu rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verze 4.03.

<sup>†</sup>Zahrnuje termíny pro více nežádoucích účinků.

<sup>‡</sup>Jeden případ syndromu nádorového rozpadu iniciovaného léčivem byl zaznamenán v rameni s akalabrutinibem ve studii ASCEND.

<sup>§</sup>Představuje incidenci laboratorních nálezů, nikoli hlášené nežádoucí účinky.

<sup>¶</sup>Uvedeno jako stupně podle CTCAE

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Přerušeni léčby a snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků*

Ve skupině 1 040 pacientů léčených přípravkem Calquence v monoterapii bylo hlášeno přerušeni léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 9,3 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily pneumonie, trombocytopenie a průjem. Snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo zaznamenáno u 4,2 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily reaktivace hepatitidy B, sepse a průjem.

Ve skupině 223 pacientů léčených přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie bylo hlášeno přerušeni léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 10,8 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily pneumonie, trombocytopenie a průjem. Snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích

účinků bylo zaznamenáno u 6,7 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily neutropenie, průjem a zvracení.

#### *Starší pacienti*

V klinických studiích s přípravkem Calquence v monoterapii ve skupině 1 040 pacientů bylo 41 % pacientů starších než 65 let a mladších než 75 let a 22 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Mezi pacienty  $\geq 65$  let a mladšími nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

V klinických studiích s přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie s obinutuzumabem ve skupině 223 pacientů bylo 47 % pacientů starších než 65 let a mladších než 75 let a 26 % pacientům bylo 75 nebo více let. Mezi pacienty  $\geq 65$  let a mladšími nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po schválení léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Pro předávkování akalabrutinibem není k dispozici žádná specifická léčba a symptomy předávkování zatím nebyly stanoveny. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni z důvodu možného vzniku známek nebo příznaků nežádoucích účinků a musí být zahájena příslušná symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EL02.

#### Mechanismus účinku

Akalabrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (BTK). BTK je signální molekula B-buněčného antigenového receptoru (BCR) a drah cytokinových receptorů. Signalizace BTK v B-buněčkách vede k jejich přežití a proliferaci a je nutná pro buněčnou adhezi, prostup a chemotaxi.

Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit, ACP-5862, tvoří kovalentní vazbu s cysteinovým reziduem v aktivním místě BTK, což vede k ireverzibilní inaktivaci BTK s minimálními interakcemi mimo cílovou oblast.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientů s malignitami B-buněk užívajících akalabrutinib v dávce 100 mg dvakrát denně byl medián obsazenosti BTK v ustáleném stavu  $\geq 95$  % v periferní krvi po dobu více než 12 hodin, což vedlo k inaktivaci BTK v průběhu doporučeného dávkovacího intervalu.

#### Srdeční elektrofyziologie

Účinek akalabrutinibu na interval QTc byl hodnocen u 46 zdravých mužů a žen v rámci randomizované dvojité zaslepené podrobné studie intervalu QT kontrolované placebem a pozitivními kontrolami. V supratherapeutické dávce odpovídající 4násobku maximální doporučené dávky přípravek

Calquence neprodlužoval interval QT/QTc v jakémkoliv klinicky relevantním rozsahu (např. ne větším nebo rovnajícím se 10 ms) (viz body 4.4, 4.8 a 5.3).

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Pacienti s dříve neléčenou CLL*

Bezpečnost a účinnost přípravku Calquence u dříve neléčené CLL byly hodnoceny v randomizované multicentrické otevřené studii fáze 3 (ELEVATE-TN) zahrnující 535 pacientů. Pacienti dostávali Calquence plus obinutuzumab, Calquence v monoterapii, nebo obinutuzumab plus chlorambucil. Pacienti ve věku 65 let a starší, nebo mezi 18 a 65 lety se současně přítomnými zdravotními potížemi byli zařazeni do ELEVATE-TN, 27,9 % pacientů mělo CrCl < 60 ml/min. Mezi pacienty do 65 let mělo 16,1 % střední hodnotu skóre CIRS-G rovnu 8. Studie umožňovala pacientům užívat antitrombotika. Pacienti, u kterých byla nutná antikoagulační léčba warfarinem nebo ekvivalentním antagonistou vitamínu K, byly vyloučeni.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do 3 ramen, kde užívali

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): 100 mg přípravku Calquence bylo podáváno dvakrát denně počínaje cyklem 1, dnem 1, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo neakceptovatelné toxicitě. Obinutuzumab byl podáván počínaje prvním dnem cyklu 2 maximálně po dobu 6 léčebných cyklů. Celkem 1 000 mg obinutuzumabu bylo podáno první a druhý den (100 mg v den 1 a 900 mg v den 2), osmý a patnáctý den cyklu 2, následně 1 000 mg v první den cyklů 3 až 7. Každý cyklus trval 28 dnů.
- Calquence v monoterapii: 100 mg přípravku Calquence bylo podáváno dvakrát denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo neakceptovatelné toxicitě.
- Obinutuzumab plus chlorambucil (GClb): Obinutuzumab a chlorambucil byly podávány maximálně 6 léčebných cyklů. Celkem 1 000 mg obinutuzumabu bylo podáno první a druhý den (100 mg v den 1 a 900 mg v den 2), osmý a patnáctý den cyklu 1, následně 1 000 mg první den cyklů 2 až 6. Chlorambucil v dávce 0,5 mg/kg byl podán první a patnáctý den cyklů 1 až 6. Každý cyklus trval 28 dnů.

Pacienti byli stratifikováni podle mutačního stavu delece 17p (přítomnost versus nepřítomnost), posouzení tělesné výkonnosti podle škály ECOG (0 nebo 1 versus 2) a geografického regionu (Severní Amerika a západní Evropa versus ostatní). Po potvrzení progresi onemocnění bylo 45 pacientů randomizovaných v rameni GClb převedeno na monoterapii přípravkem Calquence. Tabulka 5 shrnuje výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění studijní populace.

**Tabulka 5. Základní charakteristiky pacientů s dříve neléčenou CLL (ELEVATE-TN)**

Charakteristika	Calquence plus obinutuzumab n=179	Calquence monoterapie n=179	Obinutuzumab plus chlorambucil n=177
Věk, roky; medián (rozsah)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Muži; %	62	62	59,9
Běloši; %	91,6	95	93,2
Výkonnostní stav ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Medián doby od diagnózy (měsíce)	30,5	24,4	30,7
Bulky onemocnění (bulky disease) s uzlinami $\geq 5$ cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetika/kategorie FISH; %			
17p delece	9,5	8,9	9
11q delece	17,3	17,3	18,6
S mutací TP53	11,7	10,6	11,9
Bez mutace IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplexní karyotyp ( $\geq 3$ abnormality)	16,2	17,3	18,1
Stadium podle Raie; %			

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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) v rameni Calquence+G versus rameno GClb, jak bylo zhodnoceno Nezávislým revizním výborem (Independent Review Committee, IRC) podle kritérií International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008 se zahrnutím objasnění lymfocytózy v důsledku prováděné léčby (Cheson 2012). S mediánem sledování po dobu 28,3 měsíců, PFS podle IRC ukázalo 90% statisticky významný pokles rizika progresu onemocnění nebo úmrtí u dříve neléčených pacientů s CLL v rameni Calquence+G v porovnání s ramenem GClb. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6. Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (ELEVATE-TN) podle hodnocení IRC**

	<b>Calquence plus obinutuzumab n=179</b>	<b>Calquence monoterapie n=179</b>	<b>Obinutuzumab plus chlorambucil n=177</b>
<b>Přežití bez progresu*</b>			
Počet příhod (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Úmrtí (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medián (95% CI), měsíce	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001	-
24měsíční odhad, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>			
Úmrtí (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
<b>Nejllepší výskyt odpovědi celkově* (CR + CRi + nPR + PR)</b>			
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)
Hodnota 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=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik; NR=nedosaženo; CR=úplná odpověď; CRi=úplná odpověď s neúplnou obnovou krevního obrazu; nPR=nodulární částečná odpověď; PR=částečná odpověď;

\*Podle hodnocení IRC

<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik

<sup>a</sup> Medián OS nebyl dosažen u obou ramen.

**Tabulka 7. Analýza PFS v podskupinách (studie ELEVATE-TN)**

	<b>Calquence v monoterapii</b>			<b>Calquence+G</b>		
	<b>n</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>95% CI</b>
Všechny subjekty	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)

Del 17P						
Ano	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutace TP53						
Ano	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P a/nebo mutace TP53						
Ano	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,43)
Ne	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutace IGHV						
S mutací	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Bez mutace	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
Ano	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Komplexní karyotyp						
Ano	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

V dlouhodobém sledování byl medián sledování 58,2 měsíce pro rameno s přípravkem CALQUENCE+G, 58,1 měsíce pro rameno s přípravkem Calquence a 58,2 měsíce pro rameno GClb. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS pro přípravek CALQUENCE+G a monoterapii přípravkem CALQUENCE nebyl dosažen; a byl 27,8 měsíce v rameni GClb. V době posledního ukončení sběru dat přešlo celkem 72 (40,7 %) pacientů původně randomizovaných do ramene GClb na monoterapii přípravkem CALQUENCE. Medián celkového přežití nebyl dosažen v žádném rameni s celkovým počtem 76 úmrtí: 18 (10,1 %) v rameni s přípravkem CALQUENCE+G, 30 (16,8 %) v rameni s monoterapií přípravkem CALQUENCE a 28 (15,8 %) v rameni GClb.

**Tabulka 8. Výsledky účinnosti na hodnocení INV u (ELEVATE-TN) pacientů s CLL**

	<b>CALQUENCE plus obinutuzumab n=179</b>	<b>Calquence monoterapie n=179</b>	<b>obinutuzumab plus chlorambucil n=177</b>
<b>Přežití bez progresu</b>			
Počet příhod (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Úmrtí (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medián (95% CI), měsíce*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
<b>Celkové přežití</b>			
Úmrtí (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

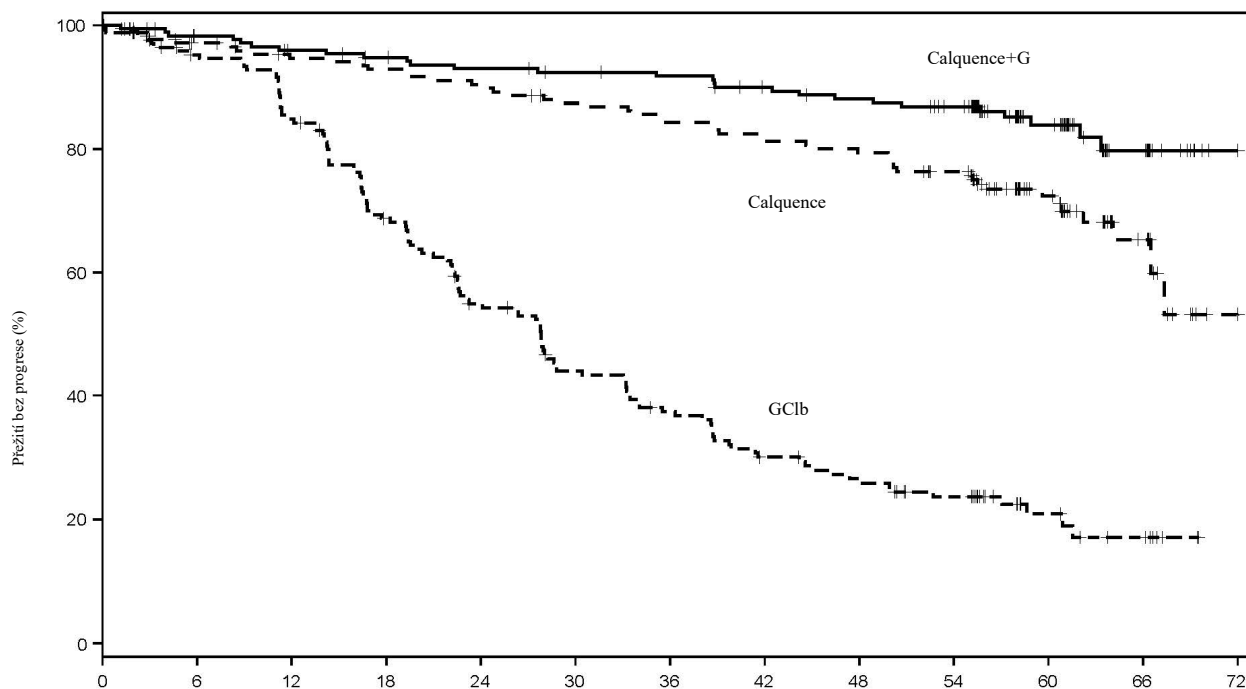


CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; NR=nedosaženo

\* 95% interval spolehlivosti na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

† Odhad na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik (95% CI) stratifikovaný podle stavu delece 17p (ano vs. ne)

**Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnoceného INV u (ELEVATE-TN) pacientů s CLL (populace ITT)**



	Měsíce od randomizace																								
Měsíc	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

#### *Pacienti s CLL po alespoň jedné předchozí léčbě*

Bezpečnost a účinnost přípravku Calquence u recidivující nebo refrakterní CLL byly hodnoceny v randomizované multicentrické otevřené studii fáze 3 (ASCEND) zahrnující 310 pacientů, kteří v minulosti podstoupili alespoň jeden typ léčby kromě léčby inhibitory BCL-2 nebo inhibitory receptorů B-buněk. Pacienti dostávali přípravek Calquence v monoterapii nebo kombinaci léčiv podle výběru zkoušejícího – buď idelalisib plus rituximab nebo bendamustin plus rituximab. Studie umožňovala pacientům užívat antitrombotika. Pacienti, u kterých byla nutná antikoagulační léčba warfarinem nebo ekvivalentním antagonistou vitamínu K, byly ze studie vyloučeny.

Pacienti byli randomizováni 1:1 a užívali buď:

- 100 mg přípravku Calquence dvakrát denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity, nebo
- Výběr zkoušejícího:
  - 150 mg idelalisibu dvakrát denně v kombinaci s rituximabem v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. v den 1 prvního cyklu, následně 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. každé 2 týdny ve 4 dávkách, následně každé 4 týdny 3 dávky, celkem 8 infuzí.
  - 70 mg/m<sup>2</sup> bendamustinu (den 1 a 2 každého 28denního cyklu) v kombinaci s rituximabem (375 mg/m<sup>2</sup>/500 mg/m<sup>2</sup>) v den 1 každého 28denního cyklu po dobu až 6 cyklů

Pacienti byli stratifikováni podle mutačního stavu delece 17p (přítomnost versus nepřítomnost), posouzení tělesné výkonnosti podle škály ECOG (0 nebo 1 versus 2) a počtu předchozích terapií (1 až 3 versus ≥ 4). Po potvrzení progresi onemocnění přešlo 35 pacientů randomizovaných podle výběru zkoušejícího ze skupiny idelalisib plus rituximab nebo bendamustin plus rituximab na přípravek

Calquence. Tabulka 9 shrnuje základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění u populace ve studii.

**Tabulka 9. Výchozí hodnoty charakteristik pacientů s CLL (ASCEND)**

Charakteristika	Calquence v monoterapii n=155	Výběr zkoušejícího idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab n=155
Věk, roky; medián (rozmezí)	68 (32-89)	67 (34-90)
Muži; %	69,7	64,5
Běloši; %	93,5	91,0
Výkonností stav ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medián času od diagnózy (měsíce)	85,3	79,0
Bulky onemocnění (bulky disease) s uzlinami $\geq 5$ cm; %	49,0	48,4
Medián počtu předchozích terapií CLL (rozmezí)	1 (1-8)	2 (1-10)
Počet předchozích terapií CLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
$\geq 4$	10,3	11,6
Cytogenetika/kategorie FISH; %		
Delece 17p	18,1	13,5
Delece 11q	25,2	28,4
Mutace TP53	25,2	21,9
Bez mutace IGHV	76,1	80,6
Komplexní karyotyp ( $\geq 3$ abnormality)	32,3	29,7
Stadium podle 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

Primárním cílovým parametrem bylo PFS podle posouzení IRC podle kritérií IWCLL 2008 se zahrnutím objasnění lymfocytózy v důsledku prováděné léčby (Cheson 2012). Při mediánu sledování po dobu 16,1 měsíce bylo na podkladě PFS prokázáno 69% statisticky významné snížení rizika úmrtí nebo progresse onemocnění ve skupině s přípravkem Calquence. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 10. Kaplan-Meierova křivka pro PFS je znázorněna na obrázku 2.

**Tabulka 10. Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (ASCEND) podle hodnocení IRC**

	Calquence v monoterapii n=155	Výběr zkoušejícího idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab n=155
<b>Přežití bez progresse</b>		
Počet příhod (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Úmrtí (%)	8 (5,2)	9 (5,8)

Medián (95% CI), měsíce	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
Hodnota p	< 0,0001	
Odhad 15 měsíců, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Úmrtí (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,84 (0,42; 1,66)	-
<b>Nejlepší výskyt odpovědi celkově* (CR + CRi + nPR + PR)**</b>		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Hodnota p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
<b>Trvání odpovědi (DoR)</b>		
Medián (95% CI), měsíce	NR	13,6 (11,9; NR)

CI=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik; NR=nedosaženo; CR=úplná odpověď; CRi=úplná odpověď s neúplnou obnovou krevního obrazu; nPR=nodulární částečná odpověď; PR=částečná odpověď; PD=progressivní onemocnění

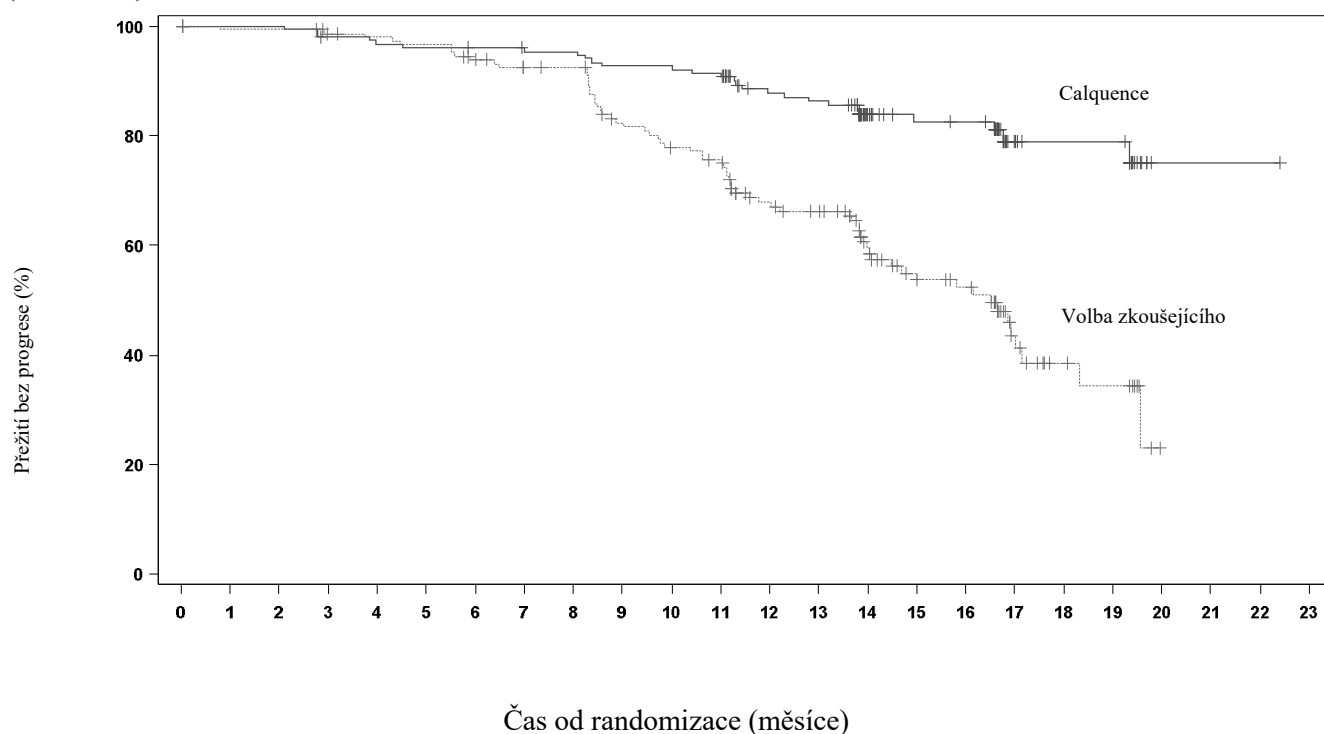
\*Podle hodnocení IRC

<sup>a</sup> Medián OS nebyl u obou ramen dosažen.  $p < 0,6089$  pro OS.

\*\*CRi a nPR dosahují hodnot 0.

<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

**Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS hodnocené IRC u pacientů s CLL (ITT populace) (ASCEND)**



Výsledky PFS pro přípravek Calquence byly konzistentní napříč podskupinami, včetně těch vysoce rizikových. U vysoce rizikové populace CLL (delece 17p, delece 11q, mutace TP53 a nemutovaný IGHV) bylo PFS HR 0,25 [95% CI (0,16; 0,38)].

**Tabulka 11. Analýza podskupin PFS hodnocených IRC (studie ASCEND)**

	Přípravek Calquence v monoterapii		
	n	Poměr rizik	95% CI
Všechny subjekty	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17p			
ano	28	0,21	(0,07; 0,68)(0,21; 0,54)
ne	127	0,33	
mutace TP53			
ano	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
ne	113	0,33	
Del 17p nebo mutace TP53			
ano	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
ne	108	0,36	
mutace IGHV			
mutovaný	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
nemutovaný	118	0,32	
Del 11q			
ano	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
ne	116	0,31	
komplexní karyotyp			
ano	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
ne	97	0,23	

V konečné analýze s mediánem sledování 46,5 měsíce pro přípravek Calquence a 45,3 měsíce pro IR/BR, bylo pozorováno u pacientů v rameni s přípravkem Calquence 72% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí podle hodnocení zkoušejícího. U přípravku Calquence nebylo podle hodnocení zkoušejícího dosaženo mediánu PFS a u IR/BR byl medián 16,8 měsíce. Výsledky účinnosti podle hodnocení zkoušejících (INV) jsou uvedeny v tabulce 12. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS hodnocené INV je znázorněna na obrázku 3.

**Tabulka 12. Výsledky účinnosti v konečné analýze u pacientů s CLL (ASCEND) podle hodnocení zkoušejících**

	Calquence v monoterapii n=155	Výběr zkoušejícího idelalisib + rituximab nebo bendamustine + rituximab n=155
<b>Přežití bez progresse*</b>		
Počet příhod (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Úmrtí (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medián (95% CI), měsíce	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Úmrtí (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,69 (0,46; 1,04)	-

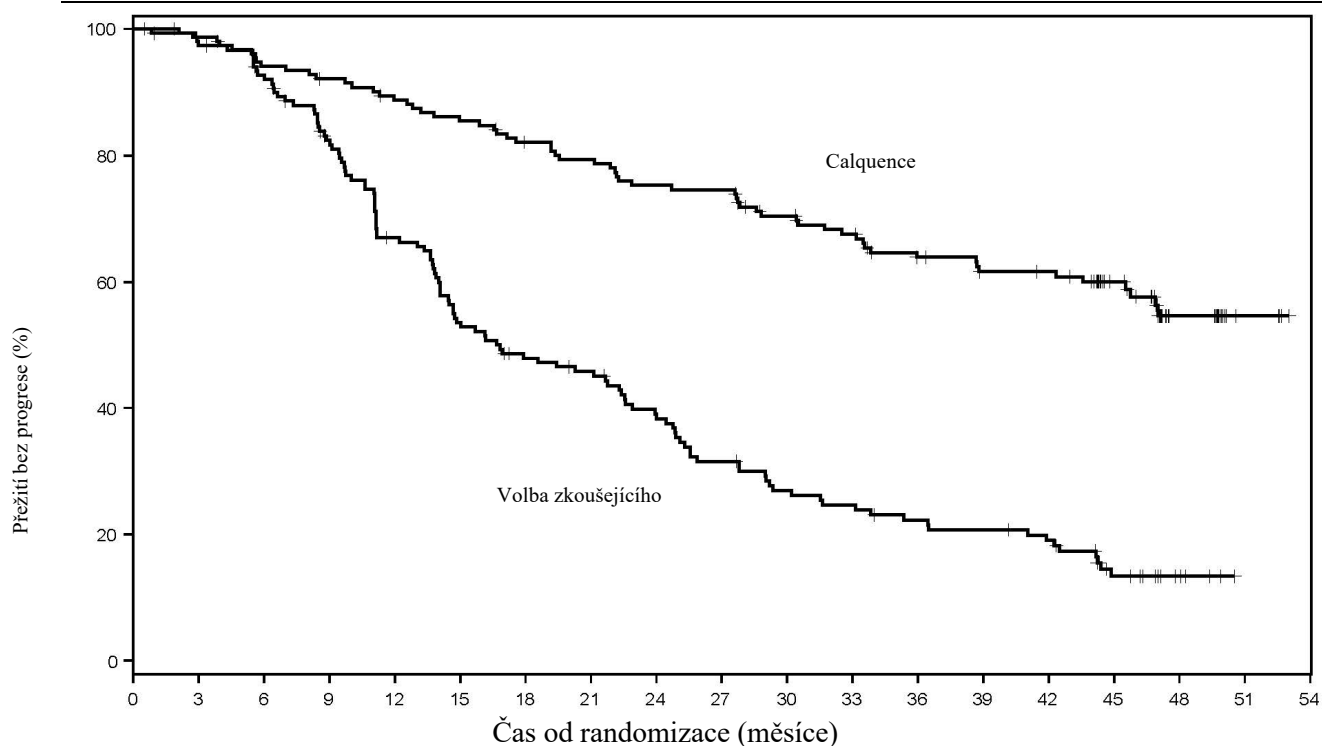
CI=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik; NR=nedosaženo;PD=progresivní onemocnění

\*Podle hodnocení zkoušejícího

<sup>a</sup> Medián OS nebyl u obou ramen dosažen. p =0.0783 pro OS.

<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

**Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS - hodnocení INV při konečné analýze u pacientů s CLL (ASCEND)**



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

Zkoušejícím hodnocené výsledky PFS při konečné analýze pro přípravek Calquence byly konzistentní napříč podskupinami, včetně vysoce rizikových a byly konzistentní s primární analýzou.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Calquence u všech podskupin pediatrické populace s CLL (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu ACP-5862 byly studovány u zdravých dobrovolníků a pacientů s malignitami B-buněk. Akalabrutinib vykazuje dávkovou proporcionalitu a jak akalabrutinib, tak ACP-5862 vykazují téměř lineární PK v rozmezí dávek od 75 do 250 mg. Modelování populační PK naznačuje, že PK akalabrutinibu a ACP-5862 jsou podobné u všech pacientů s rozdílnými malignitami B-buněk. Při doporučeném dávkování 100 mg dvakrát denně u pacientů s malignitami B-buněk (včetně CLL), geometrický průměr plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase v ustáleném stavu v průběhu 24 hodin ( $AUC_{24h}$ ) a maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) pro akalabrutinib byly 1679 ng•h/ml, resp. 438 ng/ml, a pro ACP-5862 byly 4166 ng•h/ml, resp. 446 ng/ml.

### Absorpce

Čas dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) byl 0,5–1,5 hodiny u akalabrutinibu a 1,0 hodina pro ACP-5862. Absolutní biodostupnost z přípravku Calquence byla 25 %.

### Vliv potravy na akalabrutinib

U zdravých subjektů po podání jednotlivé dávky 75 mg akalabrutinibu s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku (přibližně 918 kalorií, 59 gramů sacharidů, 59 gramů tuku a 39 gramů

proteinů) neovlivnilo průměrnou AUC v porovnání s podáním nalačno. Výsledná  $C_{max}$  byla snížena o 69 % a  $T_{max}$  byl opožděn o 1–2 hodiny.

### Distribuce

Reverzibilní vazba na proteiny lidské plazmy byla 99,4 % u akalabrutinibu a 98,8 % u ACP-5862. Průměrný poměr krev-plazma *in vitro* byl 0,8 u akalabrutinibu a 0,7 u ACP-5862. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) byl u akalabrutinibu přibližně 34 l.

### Biotransformace/metabolismus

*In vitro* je akalabrutinib metabolizován převážně prostřednictvím enzymů CYP3A a v menším rozsahu konjugací s glutathionem a hydrolýzou amidů. ACP-5862 byl identifikován jako hlavní metabolit v plazmě, který byl dále metabolizován primárně oxidací prostřednictvím CYP3A s geometrickým průměrem expozice (AUC) přibližně 2 až 3násobně vyšším ve srovnání s akalabrutinibem. ACP-5862 je přibližně o 50 % méně účinný při inhibici BTK ve srovnání s akalabrutinibem.

*In vitro* studie naznačují, že akalabrutinib v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 nebo UGT2B7 a pravděpodobně neovlivňuje clearance substrátů pro tyto CYP.

*In vitro* studie naznačují, že ACP-5862 v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 nebo UGT2B7 a pravděpodobně neovlivňuje clearance substrátů pro tyto CYP.

### Interakce s transportními proteiny

*In vitro* studie naznačují, že akalabrutinib a ACP-5862 jsou substráty pro P-gp and BCRP. Souběžné podávání s inhibítorem OATP1B1/1B3 (600 mg rifampicinu, jednorázová dávka) vedlo ke zvýšení  $C_{max}$ , resp. AUC akalabrutinibu 1,2násobně, resp. 1,4násobně (n=24, zdraví dobrovolníci), což není klinicky relevantní.

Akalabrutinib a ACP-5862 v klinicky relevantních koncentracích neinhibují P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a MATE2-K. V klinicky relevantních koncentracích může akalabrutinib inhibovat střešní BCRP, zatímco ACP-5862 může inhibovat MATE1 (viz bod 4.5). V klinicky relevantních koncentracích akalabrutinib neinhibuje MATE1, zatímco ACP-5862 neinhibuje BCRP.

### Eliminace

Po jedné perorálně podané dávce 100 mg akalabrutinibu byl jeho terminální poločas eliminace ( $t_{1/2}$ ) 1 až 2 hodiny.  $t_{1/2}$  jeho aktivního metabolitu ACP-5862 byl přibližně 7 hodin.

U pacientů s malignitami B-buněk byla průměrná zdánlivá perorální clearance (CL/F) 134 l/hod v případě akalabrutinibu a 22 l/hod v případě ACP-5862.

Po podání jedné dávky 100 mg radioaktivně značeného [ $^{14}C$ ]-akalabrutinibu bylo u zdravých subjektů 84 % dávky vyloučeno stolicí a 12 % dávky bylo vyloučeno močí, méně než 2 % dávky bylo vyloučeno jako nezměněný akalabrutinib.

### Zvláštní populace

Na základě PK analýzy populace bylo zjištěno, že věk (> 18 let), pohlaví, rasa (kavkazská, afroamerická) a tělesná hmotnost nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu ACP-5862.

### *Pediatrická populace*

U pacientů do 18 let nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s přípravkem Calquence.

#### *Porucha funkce ledvin*

Akalabrutinib je minimálně vylučován ledvinami. Farmakokinetická studie s pacienty s poruchou funkce ledvin nebyla provedena.

Na základě populační PK analýzy nebyl u 408 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hodnoceno podle MDRD), u 109 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v porovnání s 192 pacienty s normální funkcí ledvin (eGFR vyšší nebo rovna 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pozorován žádný klinicky relevantní PK rozdíl. Farmakokinetika akalabrutinibu nebyla popsána u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s poruchou ledvin vyžadující dialýzu. Pacienti s hladinami kreatininu vyššími než 2,5násobek institucionální horní hranice normy (ULN) nebyli do klinických studií zahrnuti (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce jater*

Akalabrutinib je metabolizován v játrech. Ve studiích věnovaných poruchám funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater (n=6) byla expozice (AUC) akalabrutinibu zvýšena 1,9krát, resp. 1,5krát, resp. 5,3krát u subjektů s lehkou (n=6) (Child-Pugh skóre A), středně těžkou (n=6) (Child-Pugh skóre B), resp. těžkou (n=8) (Child-Pugh skóre C) poruchou funkce jater. U subjektů ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater však nebyly významně ovlivněny markery relevantní pro eliminační kapacitu pro léčiva, takže vliv středně těžké poruchy funkce jater byl pravděpodobně v této studii podhodnocen. Na základě populační PK analýzy nebyl pozorován klinicky relevantní rozdíl mezi subjekty s lehkou (n=79) nebo středně těžkou (n=6) poruchou funkce jater (celkový bilirubin mezi 1,5 a 3násobkem ULN a jakékoliv AST) oproti subjektům s normální (n=651) funkcí jater (celkový bilirubin a AST v mezích ULN) (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Kancerogenita

Studie na kancerogenitu nebyly u akalabrutinibu provedeny.

#### Genotoxicita/mutagenita/fototoxicita

Akalabrutinib nebyl mutagenní v bakteriálním testu reverzní mutace, v *in vitro* testu na chromozomové aberace nebo v *in vivo* mikronukleovém testu na buňkách kostní dřeně myši.

Na základě *in vitro* testu fototoxicity s použitím buněčné linie 3T3 lze považovat riziko fototoxicity akalabrutinibu u člověka za nízké.

#### Toxicita po opakovaných dávkách

U potkanů byly pozorovány mikroskopické nálezy na pankreatu (krvácení/pigment/zánět/fibróza ostrůvků) minimální či mírné závažnosti na všech úrovních dávky. Ve studiích trvajících až 6 měsíců s úrovní expozice, při které není pozorován nežádoucí účinek (No Observed Adverse Effect level, NOAEL) 30 mg/kg/den u potkanů byly pozorovány nálezy minimální až mírné závažnosti na ledvinách (tubulární bazofilie, tubulární regenerace a zánět) a pankreatu. Průměrné expozice (AUC) na úrovni NOAEL u samců a samic potkanů odpovídají 0,6násobku, resp. 1násobku klinické expozice při užívání doporučené dávky 100 mg dvakrát denně. Nejnižší úroveň, při které byl pozorován nežádoucí účinek (The Lowest Adverse Observed Effect Level, LOAEL) a při níž byly pozorovány nálezy na ledvinách (mírná tubulární degenerace) a játrech (nekróza jednotlivých hepatocytů) v dlouhodobé studii s potkany, byla 100 mg/kg/den a bylo dosaženo hraniční expozice 4,2krát vyšší, než je klinická expozice při doporučené dávce 100 mg dvakrát denně. Ve studiích se psy trvajících 9 měsíců byla NOAEL 10 mg/kg/den, odpovídající 3násobku klinické expozice podle AUC při doporučené klinické

dávce. Při 30 mg/kg/den (9násobek klinické expozice podle AUC) u psů byly pozorovány: minimální tubulární degenerace v ledvinách, mírný pokles hmotnosti sleziny a přechodný minimální až mírný pokles množství erytrocytů a zvýšení ALT a ALP. Srdeční toxicita u potkanů (myokardiální krvácení, zánět, nekróza) a psů (perivaskulární/vaskulární zánět) byly pozorovány pouze u zvířat, která zemřela během studií při dávkách nad maximální tolerovanou dávkou (MTD). Expozice u potkanů a psů se srdečními nálezy byla nejméně 6,8krát, respektive 25krát vyšší než klinická AUC. Reverzibilita u srdečních nálezů nemohla být hodnocena, protože tyto nálezy byly pozorovány pouze při dávkách překračujících MTD.

### Reprodukční toxicita

Při expozicích u samců a samic potkanů odpovídajících 10násobku, resp. 9násobku klinické expozice podle AUC při doporučené dávce nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

U březích potkanů při expozicích odpovídajících přibližně 9násobku AUC pacientů užívajících doporučenou dávku 100 mg dvakrát denně nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj a přežití. Ve dvou reprodukčních studiích u potkanů byla při expozicích > 2,3krát vyšších než je klinická expozice při dávce 100 mg dvakrát denně pozorována dystokie (dlouhodobý/těžký porod). Přítomnost akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu byla potvrzena ve fetální plazmě potkanů. Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit byly přítomny v mateřském mléce kojících potkanů.

V embryofetální studii s březími králíky byly při úrovních expozice, které vedly k maternální toxicitě a byly 2,4krát vyšší než AUC při doporučeném dávkování u člověka, pozorovány snížená fetální hmotnost a opožděná osifikace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý  
Částečně předbobtnalý kukuřičný škrob  
Magnesium-stearát (E470b)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu

#### Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Indigokarmín (E 132)

#### Inkoust k potisku

Šelak  
Černý oxid železitý (E 172)  
Propylenglykol (E 1520)  
Koncentrovaný roztok amoniaku

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.



### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr se symboly slunce/měsíce obsahující 6 nebo 8 tvrdých tobolek. Krabička s obsahem 56 nebo 60 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. listopadu 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Calquence 100 mg potahované tablety

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (jako akalabrutinib-maleinát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta)

Oranžová, 7,5 x 13 mm, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým „ACA 100“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčivý přípravek Calquence v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL).

Přípravek Calquence v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu tímto přípravkem musí zahajovat a vést lékař, který má zkušenosti s léčbou protinádorovými léčivými přípravky.

### Dávkování

Doporučená dávka je 100 mg akalabrutinibu dvakrát denně (odpovídá celkové denní dávce 200 mg). Informace o dávkování obinutuzumabu viz informace o přípravku pro doporučené dávkování obinutuzumabu.

Dávkový interval je přibližně 12 hodin.

Léčba přípravkem Calquence má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

### Úprava dávky

#### *Nežádoucí účinky*

Doporučená úprava dávkování přípravku Calquence při výskytu nežádoucích účinků stupně  $\geq 3$  je uvedena v tabulce 1.

**Tabulka 1. Doporučená úprava dávky při nežádoucích účincích\***

Nežádoucí účinek	Výskyt nežádoucích účinků	Úprava dávky (Počáteční dávka = 100 mg přibližně každých 12 hodin)
Trombocytopenie s projevy krvácení stupně 3, trombocytopenie stupně 4 nebo neutropenie stupně 4 po dobu delší než 7 dnů	První a druhý	Přerušeni užívání přípravku Calquence. Jakmile se toxicita sníží na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu, může se s léčbou přípravkem Calquence pokračovat na dávce 100 mg přibližně každých 12 hodin.
Nehematologické toxicity stupně 3 nebo vyšší	Třetí	Přerušeni užívání přípravku Calquence. Jakmile se toxicita sníží na stupeň 1 nebo na výchozí hodnotu, může se s léčbou přípravkem Calquence pokračovat na snížené dávce 100 mg jednou denně.
	Čtvrtý	Ukončení užívání přípravku Calquence.

\* Nežádoucí účinky odstupňované podle Terminologických kritérií pro nežádoucí příhody Národního institutu pro léčbu rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - NCI CTCAE) verze 4.03.

#### *Interakce*

Doporučení týkající se použití přípravku Calquence s inhibitory nebo induktory CYP3A jsou uvedeny v tabulce 2 (viz bod 4.5).

**Tabulka 2. Použití s inhibitory nebo induktory CYP3A**

	Souběžně podávaný léčivý přípravek	Doporučené užívání přípravku Calquence
	Silný inhibitor CYP3A	Je třeba vyloučit souběžné podávání.

<b>Inhibitory CYP3A</b>		Jestliže se tyto inhibitory používají krátkodobě (např. antiinfektiva po dobu až sedmi dnů), je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence.
	Středně silný inhibitor CYP3A	Není nutná úprava dávky. Je třeba pečlivě sledovat nežádoucí účinky u pacientů, kteří užívají středně silné inhibitory CYP3A.
	Slabý inhibitor CYP3A	Není nutná úprava dávky.
<b>Induktory CYP3A</b>	Silný CYP3A induktor	Je třeba vyloučit souběžné podávání.

Tablety akalabrutinibu lze podávat souběžně s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů, antacida), na rozdíl od tobolek akalabrutinibu, které vykazují zhoršené vstřebávání, jestliže jsou podávány s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny (viz bod 4.5).

#### Vynechaná dávka

Pokud pacient zmešká dávku přípravku Calquence o více než 3 hodiny, má být poučen, aby další dávku užil v pravidelný čas. Vynechaná dávka nesmí být nahrazena užitím dvojnásobné dávky přípravku Calquence.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů (ve věku  $\geq 65$  let) není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické klinické studie. V klinických studiích s přípravkem Calquence byli léčeni pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Má být udržována hydratace a pravidelně monitorovány hladiny kreatininu v séru. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min) je třeba podávat přípravek Calquence, pouze pokud přínos převažuje nad rizikem a pacienty je třeba důkladně monitorovat kvůli známkám toxicity. V případě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy A, Child-Pugh třídy B, nebo celkový bilirubin na 1,5–3násobku horní hranice normálu [upper limit of normal, ULN] a jakékoliv AST) není doporučována úprava dávky. Nicméně pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater musí být důkladně monitorováni kvůli známkám toxicity. Použití přípravku Calquence u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C nebo celkový bilirubin na  $> 3$ násobku ULN a jakékoliv AST) se nedoporučuje (viz bod 5.2).

##### *Závažné srdeční onemocnění*

Pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním byli z klinických studií s přípravkem Calquence vyloučeni.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Calquence u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Calquence je určen pro perorální užití. Tablety mají být polykány vcelku a zapijí se vodou každý den přibližně ve stejný čas, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.5). Tablety se nesmí kousat, drtit, rozpouštět nebo púlit.

#### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Krvácení

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily závažné krvácivé příhody včetně krvácení do centrálního nervového systému a gastrointestinálního krvácení, některé s fatálním následkem. Tyto příhody se objevily jak u pacientů s trombocytopenií, tak bez trombocytopenie. Celkově byly krvácivé příhody méně závažné, včetně modřin nebo petechií (viz bod 4.8).

Mechanismus vzniku krvácivých příhod není zcela znám.

Pacienti užívající antitrombotika mohou být více ohroženi krvácením. Je-li z lékařského hlediska nutné souběžné užívání těchto přípravků, je třeba při používání antitrombotik zvážit další monitorování pacientů kvůli známkám krvácení. Warfarin nebo další antagonisté vitamínu K se nemají podávat souběžně s přípravkem Calquence.

Je třeba zvážit přínos a riziko přerušování užívání přípravku Calquence alespoň 3 dny před chirurgickým zákrokem a 3 dny po chirurgickém zákroku.

##### Infekce

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily závažné infekce (bakteriální, virové nebo mykotické), včetně fatálních případů. Tyto infekce se objevily především v nepřítomnosti neutropenie stupně 3 nebo 4, neutropenická infekce byla hlášena u 1,9 % všech pacientů. Objevily se infekce způsobené reaktivací viru hepatitidy B (HBV) a viru herpes zoster (HZV), aspergilóza a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.8).

##### *Reaktivace viru*

U pacientů užívajících přípravek Calquence byly zaznamenány případy reaktivace viru hepatitidy B. Stav hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením léčby přípravkem Calquence. Pokud pacienti mají pozitivní sérologický nález hepatitidy B, musí být před začátkem léčby provedena konzultace s hepatologem a pacient musí být monitorován a ošetřován v souladu s místními lékařskými standardy pro prevenci reaktivace hepatitidy B.

V návaznosti na užívání přípravku Calquence v kontextu s předchozí nebo souběžnou imunosupresivní léčbou byly zaznamenány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), včetně fatálních případů. V rámci diferenciální diagnostiky u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy musí lékaři vzít PML v úvahu. Vznikne-li podezření na PML, musí být provedena příslušná diagnostická hodnocení a léčba přípravkem Calquence musí být pozastavena až do vyloučení PML. V případě jakýchkoliv pochybností je třeba zvážit vyšetření u neurologa a použití vhodných diagnostických prostředků pro

hodnocení PML, včetně snímku z MRI, nejlépe s použitím kontrastní látky, vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost DNA JC viru a zopakování neurologického vyšetření.

Je třeba zvážit profylaxi v souladu se standardní péčí o pacienty se zvýšeným rizikem oportunních infekcí. Je třeba sledovat pacienty kvůli známkám a příznakům infekce a zajistit vhodnou léčbu.

### Cytopenie

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily nežádoucí účinky související s léčbou jako cytopenie stupně 3 nebo 4, včetně neutropenie, anémie nebo trombocytopenie. Je třeba sledovat krevní obraz, jak je z lékařského hlediska indikováno (viz bod 4.8).

### Další primární malignity

U pacientů s hematologickými malignitami léčenými přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily další primární malignity, včetně kožních a mimokožních karcinomů. Případy kožních karcinomů byly hlášeny často. Pacienty je třeba sledovat z důvodu vzniku kožního karcinomu a poučit pacienty o ochraně před slunečním zářením (viz bod 4.8).

### Atriální fibrilace

U pacientů s hematologickými malignitami léčených přípravkem Calquence v monoterapii a v kombinaci s obinutuzumabem se objevily atriální fibrilace/flutter. Pacienty je třeba sledovat kvůli symptomům (např. palpitace, závrať, synkopa, bolest na hrudi, dušnost) atriální fibrilace a atriálního flutteru a zajistit vyšetření EKG, jak je z lékařského hlediska indikováno (viz body 4.5 a 4.2).

U pacientů, u nichž se během léčby přípravkem Calquence vyvinou atriální fibrilace, musí být provedeno důkladné zhodnocení rizika tromboembolické nemoci. U pacientů s vysokým rizikem tromboembolické nemoci je třeba pečlivě zvážit kontrolovanou antikoagulační léčbu a je třeba uvažovat o alternativních léčebných možnostech k přípravku Calquence.

### Další léčivé přípravky

Souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A s přípravkem Calquence může vést ke zvýšené expozici akalabrutinibu a následně k zvýšení rizika toxicity. Souběžné podávání induktorů CYP3A může naopak vést ke snížené expozici akalabrutinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Je třeba vyloučit souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A. Pokud budou tyto inhibitory užívány krátkodobě (např. antiinfektiva do sedmi dnů), je třeba léčbu přípravkem Calquence přerušit. V případě nutnosti užívání středně silných inhibitorů CYP3A musí být pacienti pečlivě sledováni z důvodu možného výskytu toxicity (viz body 4.2 a 4.5). Z důvodu rizika nedostatečné účinnosti přípravku Calquence je třeba vyloučit souběžné užívání silných induktorů CYP3A4.

### Přípravek Calquence obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit jsou primárně metabolizovány izoenzymy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) a obě látky jsou substráty pro P-gp a protein rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein, BCRP).

### Léčivé látky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu

#### *Inhibitory CYP3A/P-gp*

Souběžné podávání přípravku Calquence se silným inhibitorem CYP3A/P-gp (200 mg itrakonazolu jedenkrát denně po dobu 5 dnů) u zdravých subjektů (n=17) zvýšilo hodnotu  $C_{max}$  a AUC akalabrutinibu 3,9krát, resp. 5krát.

Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými inhibitory CYP3A/P-gp. Jestliže silné inhibitory CYP3A/P-gp (např. ketokonazol, konivaptan, klarithromycin, indinavir, itrakonazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) budou užívány krátkodobě, je třeba přerušit léčbu přípravkem Calquence (viz bod 4.2).

Souběžné podávání přípravku Calquence se středně silnými inhibitory CYP3A (400 mg flukonazolu v jedné dávce nebo 200 mg isavukonazolu v opakovaných dávkách po dobu 5 dnů) u zdravých subjektů zvýšilo hodnotu  $C_{max}$  a AUC akalabrutinibu 1,4krát až 2krát, zatímco  $C_{max}$  a AUC aktivního metabolitu ACP-5862 byly sníženy 0,65krát až 0,88krát ve srovnání s podáváním samotného akalabrutinibu. V kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A není nutná úprava dávkování. Pacienti je třeba pečlivě sledovat ohledně nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

### Léčivé látky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu

#### *Induktory CYP3A*

Souběžné podávání silného induktoru CYP3A (600 mg rifampicinu jednou denně po dobu 9 dnů) u zdravých subjektů (n=24) snížilo  $C_{max}$  a AUC akalabrutinibu o 68 %, resp. 77 %.

Je třeba vyloučit souběžné užívání přípravku se silnými induktory CYP3A (např. fenytoin, rifampicin, karbamazepin). Je třeba vyloučit souběžné podávání s třezalkou tečkovanou, která může nepředvídatelně snižovat plazmatické koncentrace akalabrutinibu.

#### *Léčivé přípravky snižující množství žaludeční kyseliny*

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice akalabrutinibu při souběžném užití 100mg tablety akalabrutinibu s inhibitorem protonové pumpy (rabeprazol 20 mg dvakrát denně po dobu 3 dnů). Tablety akalabrutinibu lze podávat souběžně s látkami snižujícími žaludeční kyseliny (inhibitory protonové pumpy, antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů, antacida), na rozdíl od tobolek akalabrutinibu, které vykazují zhoršené vstřebávání, jestliže jsou podávány s látkami snižujícími sekreci žaludeční kyseliny.

### Léčivé látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny přípravkem Calquence

#### *Substráty CYP3A*

Na základě *in vitro* údajů nelze vyloučit, že akalabrutinib působí jako inhibitor CYP3A4 na úrovni střevní sliznice a může zvyšovat expozici substrátům CYP3A4 citlivým na střevní metabolismus CYP3A. Je třeba dbát opatrnosti při souběžném podávání akalabrutinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozmezím podávanými perorálně (např. cyklosporin, ergotamin, pimozid).

#### *Účinek akalabrutinibu na substráty CYP1A2*

Studie *in vitro* ukazují, že akalabrutinib indukuje CYP1A2. Souběžné podávání akalabrutinibu se substráty CYP1A2 (např. teofylin, kofein) může vést ke snížené expozici.

#### *Účinky akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu ACP-5862 na transportní systémy léčivých přípravků*

Akalabrutinib může zvyšovat expozici souběžně podávaných substrátů BCRP (např. methotrexát) inhibicí střevního BCRP (viz bod 5.2). Pro minimalizaci potenciálu interakce v gastrointestinálním

traktu musí být substráty BCRP s úzkým terapeutickým intervalem užívány perorálně alespoň 6 hodin před podáním nebo po podání akalabrutinibu.

ACP-5862 může zvyšovat expozici souběžně podávaným substrátům MATE1 (např. metformin) inhibicí MATE1 (viz bod 5.2). Pacienti souběžně užívající další léčivé přípravky, jejichž eliminace závisí na MATE1 (např. metformin), musí být sledováni kvůli známce změněné snášenlivosti způsobené zvýšenou expozicí souběžné medikace během užívání přípravku Calquence.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno vyhnout se otěhotnění během užívání přípravku Calquence.

##### Těhotenství

O použití akalabrutinibu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jen omezené množství údajů. Na základě zjištění ze studií na zvířatech existuje riziko expozice plodu akalabrutinibu během těhotenství. U potkanů byla pozorována dystokie (obtížný nebo prodloužený porod) a podávání březím králíků bylo spojeno se zpomaleným růstem plodu (viz bod 5.3).

Jestliže klinický stav ženy nevyžaduje léčbu akalabrutinibem, přípravek Calquence se během těhotenství nesmí užívat.

##### Kojení

Není známo, zda je akalabrutinib vylučován do lidského mateřského mléka. Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu akalabrutinibu na kojení nebo na tvorbu mateřského mléka. Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit byly přítomny v mléce kojících potkanů. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Kojícím ženám je doporučeno nekojit během léčby přípravkem Calquence a 2 dny po užití poslední dávky.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Calquence na lidskou fertilitu. V neklinické studii s akalabrutinibem se samci a samicemi potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na parametry fertility (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Calquence nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby akalabrutinibem byl hlášen pocit únavy a závratě a pacientům, kteří pocítí tyto příznaky, je třeba doporučit, aby neřídili a neobsluhovali stroje, dokud příznaky neustoupí.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Ve skupině 1 040 pacientů léčených přípravkem Calquence v monoterapii byly mezi nejčastějšími ( $\geq 20$  %) nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně zaznamenány infekce (66,7 %), bolest hlavy (37,8 %), průjem (36,7 %), tvorba modřin (34,1 %), muskuloskeletální bolest (33,1 %), nauzea (21,7 %), únava (21,3 %), kašel (21 %) a vyrážka (20,3 %). Nejčastěji hlášenými ( $\geq 5$  %) nežádoucími účinky stupně  $\geq 3$  byly infekce (17,6 %), leukopenie (14,3 %), neutropenie (14,2 %) a anémie (7,8 %).

Ve skupině 223 pacientů léčených přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie byly mezi nejčastějšími ( $\geq 20$  %) nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně hlášený infekce (74 %),



muskuloskeletální bolest (44,8 %), průjem (43,9 %), bolest hlavy (43 %), leukopenie (31,8 %), neutropenie (31,8 %), kašel (30,5 %), únava (30,5 %), bolest kloubů (26,9 %), nauzea (26,9 %), závratě (23,8 %) a zácpa (20,2 %). Nejčastěji hlášenými ( $\geq 5$  %) nežádoucími účinky přípravku stupně  $\geq 3$  byly leukopenie (30 %), neutropenie (30 %), infekce (21,5 %), trombocytopenie (9 %) a anémie (5,8 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky léčiv byly identifikovány v rámci klinických studií u pacientů užívajících přípravky Calquence k léčbě hematologických malignit. Medián trvání léčby přípravkem Calquence v sdruženém souboru údajů byl 26,2 měsíce.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence výskytu, přičemž nejčastější reakce jsou uvedeny jako první. Dále je pro každý nežádoucí účinek definována kategorie odpovídající frekvenci výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $> 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3. Nežádoucí účinky \* u pacientů s hematologickými malignitami, kteří byli léčeni akalabrutinibem v monoterapii (n=1040)**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Termín MedDRA</b>	<b>Celková frekvence (frekvence všech stupňů CTCAE)</b>	<b>Četnost CTCAE stupně <math>\geq 3^{\dagger}</math></b>
<b>Infekce a infestace</b>	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté (22 %)	0,8 %
	Sinusitida	Velmi časté (10,7 %)	0,3 %
	Pneumonie	Časté (8,7 %)	5,1 %
	Infekce močových cest	Časté (8,5 %)	1,5 %
	Nazofaryngitida	Časté (7,4 %)	0 %
	Bronchitida	Časté (7,6 %)	0,3 %
	Herpetické virové infekce <sup>†</sup>	Časté (5,9 %)	0,7 %
	Aspergilové infekce <sup>†</sup>	Méně časté (0,5 %)	0,4 %
	Reaktivace hepatitidy B	Méně časté (0,1 %)	0,1 %
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	Druhá primární malignita <sup>†</sup>	Velmi časté (12,2 %)	4,1 %
	Nemelanové malignity kůže <sup>†</sup>	Časté (6,6 %)	0,5 %
	Druhá primární malignita vyjma nemelanomů kůže <sup>†</sup>	Časté (6,5 %)	3,8 %
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie <sup>†</sup>	Velmi časté (15,7 %)	14,2 %
	Anémie <sup>†</sup>	Velmi časté (13,8 %)	7,8 %
	Trombocytopenie <sup>†</sup>	Časté (8,9 %)	4,8 %
	Lymfocytóza	Méně časté (0,3 %)	0,2 %

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Syndrom nádorového rozpadu <sup>±</sup>	Méně časté (0,5 %)	0,4 %
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Velmi časté (37,8 %)	1,1 %
	Závrať	Velmi časté (13,4 %)	0,2 %
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní/flutter <sup>†</sup>	Časté (4,4 %)	1,3 %
<b>Cévní poruchy</b>	Zhmoždění <sup>†</sup>	Velmi časté (34,1 %)	0 %
	Kontuze	Velmi časté (21,7 %)	0 %
	Petechie	Velmi časté (10,7 %)	0 %
	Ekchymózy	Časté (6,3 %)	0 %
	Krvácení/hematom <sup>†</sup>	Velmi časté (12,6 %)	1,8 %
	Gastrointestinální krvácení Intrakraniální krvácení	Časté (2,3 %) Časté (1 %)	0,6 % 0,5 %
	Hypertenze <sup>†</sup>	Velmi časté (7,6 %)	3,5 %
	Epistaxe	Časté (7 %)	0,3 %
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Velmi časté (36,7 %)	2,6 %
	Nauzea	Velmi časté (21,7 %)	1,2 %
	Zácpa	Velmi časté (14,5 %)	0,1 %
	Zvracení	Velmi časté (13,3 %)	0,9 %
	Bolest břicha <sup>†</sup>	Velmi časté (12,5 %)	1 %
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka <sup>†</sup>	Velmi časté (20,3 %)	0,6 %
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>†</sup>	Velmi časté (33,1 %)	1,5 %
	Artralgie	Velmi časté (19,1 %)	0,7 %
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava	Velmi časté (21,3 %)	1,7 %
	Astenie	Časté (5,3 %)	0,8 %
<b>Vyšetření<sup>¶</sup> (Zjištění založená na výsledcích testů)</b>	Snížený hemoglobin <sup>§</sup>	Velmi časté (42,6 %)	10,1 %
	Snížený absolutní počet neutrofilů <sup>§</sup>	Velmi časté (41,8 %)	20,7 %
	Snížené trombocyty <sup>§</sup>	Velmi časté (31,1 %)	6,9 %

\*V souladu s všeobecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí příhody podle Národního institutu pro léčbu rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verze 4.03.

†Zahrnuje termíny pro více nežádoucích účinků.

±Jeden případ syndromu nádorového rozpadu iniciovaného přípravkem byl zaznamenán v rameni s akalabrutinibem ve studii ASCEND.

§Představuje incidenci laboratorních nálezů, nikoli hlášené nežádoucí účinky.

¶Uvedeno jako stupně podle CTCAE.

**Tabulka 4. Nežádoucí účinky u pacientů s hematologickými malignitami, kteří byli léčeni akalabrutinibem v kombinaci\* (n=223)**

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Termín MedDRA</b>	<b>Celková frekvence (frekvence všech stupňů CTCAE)</b>	<b>Četnost CTCAE stupně <math>\geq 3^{\dagger}</math></b>
<b>Infekce a infestace</b>	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté (31,4 %)	1,8 %
	Sinusitida	Velmi časté (15,2 %)	0,4 %
	Nazofaryngitida	Velmi časté (13,5 %)	0,4 %
	Infekce močových cest	Velmi časté (13 %)	0,9 %
	Pneumonie	Velmi časté (10,8 %)	5,4 %
	Bronchitida	Časté (9,9 %)	0 %
	Herpetické virové infekce <sup>†</sup>	Časté (6,7 %)	1,3 %
	Progresivní multifokální leukoencefalopatie	Méně časté (0,4 %)	0,4 %
	Reaktivace hepatidy B	Méně časté (0,9 %)	0,1 %
	Aspergilové infekce <sup>†</sup>	Vzácné (0 %)	0 %
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené</b>	Druhá primární malignita <sup>†</sup>	Velmi časté (12 %)	4,0 %
	Nemelanomové malignity kůže <sup>†</sup>	Časté (7,6 %)	0,4 %
	Druhá primární malignita vyjma nemelanomů kůže <sup>†</sup>	Časté (6,3 %)	3,6 %
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Neutropenie <sup>†</sup>	Velmi časté (31,8 %)	30 %
	Trombocytopenie <sup>†</sup>	Velmi časté (13,9 %)	9 %
	Anémie <sup>†</sup>	Velmi časté (11,7 %)	5,8 %
	Lymfocytóza	Méně časté (0,4 %)	0,4 %
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Syndrom nádorového rozpadu <sup>±</sup>	Méně časté (1,8 %)	1,3 %
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Velmi časté (43 %)	0,9 %
	Závrať	Velmi časté (23,8 %)	0 %
<b>Srdeční poruchy</b>	Fibrilace síní/flutter <sup>†</sup>	Časté (3,1 %)	0,9 %
<b>Cévní poruchy</b>	Zhmoždění <sup>†</sup>	Velmi časté (38,6 %)	0 %
	Kontuze	Velmi časté (27,4 %)	0 %
	Petechie	Velmi časté (11,2 %)	0 %
	Ekchymózy	Běžné (3,1 %)	0 %
	Krvácení/hematom <sup>†</sup>	Velmi časté (17,5 %)	1,3 %
	Gastrointestinální krvácení	Časté (3,6 %)	0,9 %
	Intrakraniální krvácení	Méně časté (0,9 %)	0 %

	Hypertenze <sup>†</sup>	Velmi časté (13,5 %)	3,6 %
	Epistaxe	Časté (8,5 %)	0 %
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem	Velmi časté (43,9 %)	4,5 %
	Nauzea	Velmi časté (26,9 %)	0 %
	Zácpa	Velmi časté (20,2 %)	0 %
	Zvracení	Velmi časté (19,3 %)	0,9 %
	Bolest břicha <sup>†</sup>	Velmi časté (14,8 %)	1,3 %
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Vyrážka <sup>†</sup>	Velmi časté (30,9 %)	1,8 %
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Muskuloskeletální bolest <sup>†</sup>	Velmi časté (44,8 %)	2,2 %
	Artralgie	Velmi časté (26,9 %)	1,3 %
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava	Velmi časté (30,5 %)	1,8 %
	Astenie	Časté (7,6 %)	0,4 %
<b>Vyšetření<sup>¶</sup> (Zjištění založená na výsledcích testů)</b>	Snížený absolutní počet neutrofilů <sup>§</sup>	Velmi časté (57,4 %)	35 %
	Snížené trombocyty <sup>§</sup>	Velmi časté (46,2 %)	10,8 %
	Snížený hemoglobin <sup>§</sup>	Velmi časté (43,9 %)	9 %

\*V souladu s všeobecnými terminologickými kritérii pro nežádoucí příhody podle Národního institutu pro léčbu rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verze 4.03.

<sup>†</sup>Zahrnuje termíny pro více nežádoucích účinků.

<sup>‡</sup>Jeden případ syndromu nádorového rozpadu iniciovaného přípravkem byl zaznamenán v rameni s akalabrutinibem ve studii ASCEND.

<sup>§</sup>Představuje incidenci laboratorních nálezů, nikoli hlášené nežádoucí účinky.

<sup>¶</sup>Uvedeno jako stupně podle CTCAE

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Přerušeni léčby a snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků*

Ve skupině 1 040 pacientů léčených přípravkem Calquence v monoterapii bylo hlášeno přerušeni léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 9,3 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily pneumonie, trombocytopenie a průjem. Snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo zaznamenáno u 4,2 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily reaktivace hepatitidy B, sepse a průjem.

Ve skupině 223 pacientů léčených přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie bylo hlášeno přerušeni léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 10,8 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily pneumonie, trombocytopenie a průjem. Snížení dávky z důvodu výskytu nežádoucích účinků bylo zaznamenáno u 6,7 % pacientů. Mezi tyto hlavní nežádoucí účinky patřily neutropenie, průjem a zvracení.

#### *Starší pacienti*

V klinických studiích s přípravkem Calquence v monoterapii ve skupině 1 040 pacientů bylo 41 % pacientů starších než 65 let a mladších než 75 let a 22 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších. Mezi pacienty  $\geq 65$  let a mladšími nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

V klinických studiích s přípravkem Calquence v rámci kombinované terapie s obinutuzumabem ve skupině 223 pacientů bylo 47 % pacientů starších než 65 let a mladších než 75 let a 26 % pacientům bylo 75 nebo více let. Mezi pacienty  $\geq 65$  let a mladšími nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po schválení léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Pro předávkování akalabrutinibem není k dispozici žádná specifická léčba a symptomy předávkování zatím nebyly stanoveny. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě monitorováni z důvodu možného vzniku známek nebo příznaků nežádoucích účinků a musí být zahájena příslušná symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EL02.

#### Mechanismus účinku

Akalabrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (BTK). BTK je signální molekula B-buněčného antigenového receptoru (BCR) a drah cytokinových receptorů. Signalizace BTK v B-buňkách vede k jejich přežití a proliferaci a je nutná pro buněčnou adhezi, vstup a chemotaxi.

Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit, ACP-5862, tvoří kovalentní vazbu s cysteinovým reziduem v aktivním místě BTK, což vede k ireverzibilní inaktivaci BTK s minimálními interakcemi mimo cílovou oblast.

#### Farmakodynamické účinky

U pacientů s malignitami B-buněk užívajících akalabrutinib v dávce 100 mg dvakrát denně byl medián obsazenosti BTK v ustáleném stavu  $\geq 95$  % v periferní krvi po dobu více než 12 hodin, což vedlo k inaktivaci BTK v průběhu doporučeného dávkovacího intervalu.

#### Srdeční elektrofyziologie

Účinek akalabrutinibu na interval QTc byl hodnocen u 46 zdravých mužů a žen v rámci randomizované dvojitě zaslepené podrobné studie intervalu QT kontrolované placebem a pozitivními kontrolami. V supratherapeutické dávce odpovídající 4násobku maximální doporučené dávky přípravku Calquence neprodlužoval interval QT/QTc v jakémkoliv klinicky relevantním rozsahu (např. ne větším nebo rovnajícím se 10 ms) (viz body 4.4, 4.8 a 5.3).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Pacienti s dříve neléčenou CLL*

Bezpečnost a účinnost přípravku Calquence u dříve neléčené CLL byly hodnoceny v randomizované multicentrické otevřené studii fáze 3 (ELEVATE-TN) zahrnující 535 pacientů. Pacienti dostávali

Calquence plus obinutuzumab, Calquence v monoterapii, nebo obinutuzumab plus chlorambucil. Pacienti ve věku 65 let a starší, nebo mezi 18 a 65 lety se současně přítomnými zdravotními potížemi byli zařazeni do ELEVATE-TN, 27,9 % pacientů mělo CrCl < 60 ml/min. Mezi pacienty do 65 let mělo 16,1 % střední hodnotu skóre CIRS-G rovnu 8. Studie umožňovala pacientům užívat antitrombotika. Pacienti, u kterých byla nutná antikoagulační léčba warfarinem nebo ekvivalentním antagonistou vitamínu K, byly vyloučeni.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do 3 ramen, kde užívali

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): 100 mg přípravku Calquence bylo podáváno dvakrát denně počínaje cyklem 1, dnem 1, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo neakceptovatelné toxicitě. Obinutuzumab byl podáván počínaje prvním dnem cyklu 2 maximálně po dobu 6 léčebných cyklů. Celkem 1 000 mg obinutuzumabu bylo podáno první a druhý den (100 mg v den 1 a 900 mg v den 2), osmý a patnáctý den cyklu 2, následně 1 000 mg v první den cyklů 3 až 7. Každý cyklus trval 28 dnů.
- Calquence v monoterapii: 100 mg přípravku Calquence bylo podáváno dvakrát denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo neakceptovatelné toxicitě.
- Obinutuzumab plus chlorambucil (GClb): Obinutuzumab a chlorambucil byly podávány maximálně 6 léčebných cyklů. Celkem 1 000 mg obinutuzumabu bylo podáno první a druhý den (100 mg v den 1 a 900 mg v den 2), osmý a patnáctý den cyklu 1, následně 1 000 mg první den cyklů 2 až 6. Chlorambucil v dávce 0,5 mg/kg byl podán první a patnáctý den cyklů 1 až 6. Každý cyklus trval 28 dnů.

Pacienti byli stratifikováni podle mutačního stavu delece 17p (přítomnost versus nepřítomnost), posouzení tělesné výkonnosti podle škály ECOG (0 nebo 1 versus 2) a geografického regionu (Severní Amerika a západní Evropa versus ostatní). Po potvrzení progresu onemocnění bylo 45 pacientů randomizovaných v rameni GClb převedeno na monoterapii přípravkem Calquence. Tabulka 5 shrnuje výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění studijní populace.

**Tabulka 5. Základní charakteristiky pacientů s dříve neléčenou CLL (ELEVATE-TN)**

Charakteristika	Calquence plus obinutuzumab n=179	Calquence monoterapie n=179	Obinutuzumab plus chlorambucil n=177
Věk, roky; medián (rozsah)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Muži; %	62	62	59,9
Běloši; %	91,6	95	93,2
Výkonnostní stav ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Medián doby od diagnózy (měsíce)	30,5	24,4	30,7
Bulky onemocnění (bulky disease) s uzlinami ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetika/kategorie FISH; %			
17p delece	9,5	8,9	9
11q delece	17,3	17,3	18,6
S mutací TP53	11,7	10,6	11,9
Bez mutace IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplexní karyotyp (≥ 3 abnormality)	16,2	17,3	18,1
Stadium podle Raie; %			
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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) v rameni Calquence+G versus rameno GClb, jak bylo zhodnoceno Nezávislým revizním výborem (Independent Review Committee, IRC) podle kritérií International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia

(IWCLL) 2008 se zahrnutím objasnění lymfocytózy v důsledku prováděné léčby (Cheson 2012). S mediánem sledování po dobu 28,3 měsíců, PFS podle IRC ukázalo 90% statisticky významný pokles rizika progresu onemocnění nebo úmrtí u dříve neléčených pacientů s CLL v rameni Calquence+G v porovnání s ramenem GClb. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6. Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (ELEVATE-TN) podle hodnocení IRC**

	<b>Calquence plus obinutuzumab n=179</b>	<b>Calquence monoterapie n=179</b>	<b>Obinutuzumab plus chlorambucil n=177</b>
<b>Přežití bez progresu*</b>			
Počet příhod (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Úmrtí (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medián (95% CI), měsíce	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Hodnota p	< 0,0001	< 0,0001	-
24měsíční odhad, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>			
Úmrtí (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
<b>Nejllepší výskyt odpovědi celkové* (CR + CRi + nPR + PR)</b>			
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)
Hodnota 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=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik; NR=nedosaženo; CR=úplná odpověď; CRi=úplná odpověď s neúplnou obnovou krevního obrazu; nPR=nodulární částečná odpověď; PR=částečná odpověď;

\*Podle hodnocení IRC

<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik

<sup>a</sup> Medián OS nebyl dosažen u obou ramen.

Výsledky PFS u přípravku Calquence s obinutuzumabem nebo bez obinutuzumabu byly konzistentní napříč podskupinami, včetně vysoce rizikových. Ve vysoce rizikové populaci s CLL (delece 17p, delece 11q, mutace genu TP53 nebo nemutovaný gen IGHV), hodnoty HR pro PFS u přípravku Calquence s obinutuzumabem nebo bez obinutuzumabu v porovnání s obinutuzumabem plus chlorambucilem byly 0,08 [95% CI (0,04, 0,15)], resp. 0,13 [95% CI (0,08, 0,21)].

**Tabulka 7. Analýza PFS v podskupinách (studie ELEVATE-TN)**

	<b>Calquence v monoterapii</b>			<b>Calquence+G</b>		
	<b>n</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>95% CI</b>	<b>n</b>	<b>Poměr rizik</b>	<b>95% CI</b>
Všechny subjekty	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P						
Ano	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)

Mutace TP53						
Ano	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Ne	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P a/nebo mutace TP53						
Ano	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,43)
Ne	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
Mutace IGHV						
S mutací	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Bez mutace	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
Ano	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Ne	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Komplexní karyotyp						
Ano	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Ne	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

V dlouhodobém sledování byl medián sledování 58,2 měsíce pro rameno s přípravkem CALQUENCE+G, 58,1 měsíce pro rameno s přípravkem Calquence a 58,2 měsíce pro rameno GClb. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS pro přípravek CALQUENCE+G a monoterapii přípravkem CALQUENCE nebyl dosažen; a byl 27,8 měsíce v rameni GClb. V době posledního ukončení sběru dat přešlo celkem 72 (40,7 %) pacientů původně randomizovaných do ramene GClb na monoterapii přípravkem CALQUENCE. Medián celkového přežití nebyl dosažen v žádném rameni s celkovým počtem 76 úmrtí: 18 (10,1 %) v rameni s přípravkem CALQUENCE+G, 30 (16,8 %) v rameni s monoterapií přípravkem CALQUENCE a 28 (15,8 %) v rameni GClb.

**Tabulka 8. Výsledky účinnosti na hodnocení INV u (ELEVATE-TN) pacientů s CLL**

	<b>CALQUENCE plus obinutuzumab n=179</b>	<b>Calquence monoterapie n=179</b>	<b>obinutuzumab plus chlorambucil n=177</b>
<b>Přežití bez progresse</b>			
Počet příhod (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Úmrtí (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Medián (95% CI), měsíce*	NR	NR (66,5; NR)	27,8 (22,6; 33,2)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,11 (0,07; 0,16)	0,21 (0,15; 0,30)	-
<b>Celkové přežití</b>			
Úmrtí (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,55 (0,30; 0,99)	0,98 (0,58; 1,64)	-

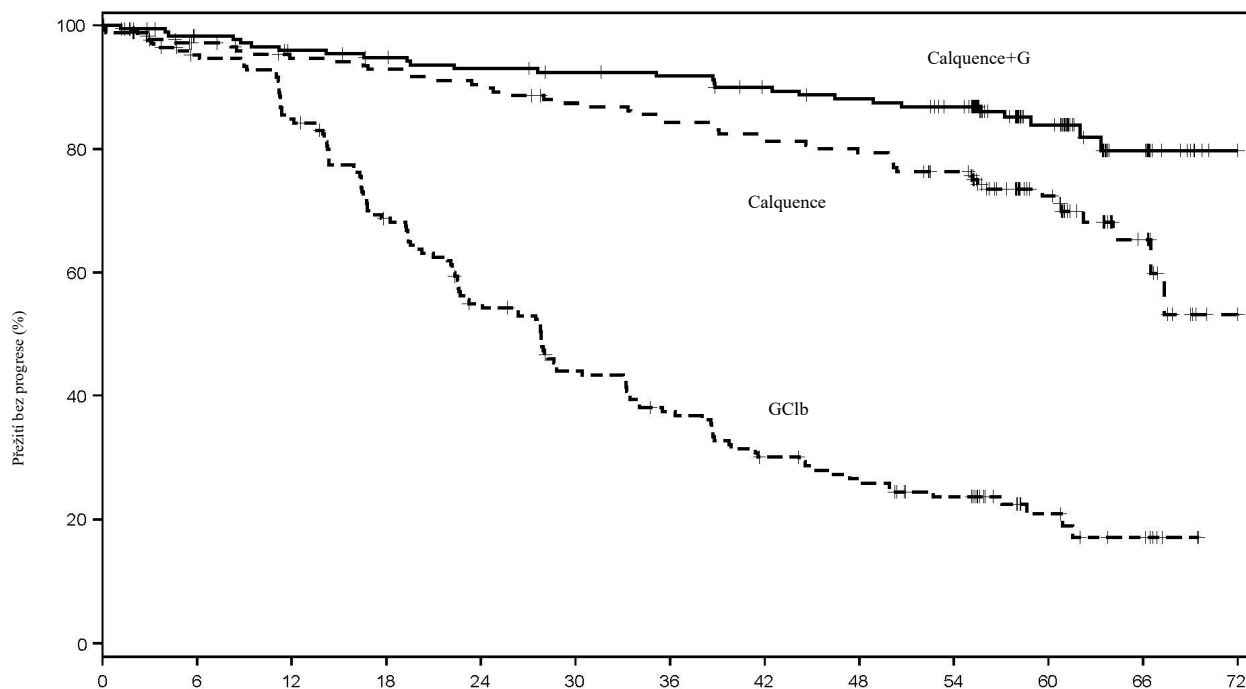


CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; NR=nedosaženo

\* 95% interval spolehlivosti na základě Kaplanova-Meierova odhadu.

† Odhad na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik (95% CI) stratifikovaný podle stavu delece 17p (ano vs. ne)

**Obrázek 1. Kaplanova-Meierova křivka PFS hodnoceného INV u (ELEVATE-TN) pacientů s CLL (populace ITT)**



	Měsíce od randomizace																								
Měsíc	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

### Pacienti s CLL po alespoň jedné předchozí léčbě

Bezpečnost a účinnost přípravku Calquence u recidivující nebo refrakterní CLL byly hodnoceny v randomizované multicentrické otevřené studii fáze 3 (ASCEND) zahrnující 310 pacientů, kteří v minulosti podstoupili alespoň jeden typ léčby kromě léčby inhibitory BCL-2 nebo inhibitory receptorů B-buněk. Pacienti dostávali přípravek Calquence v monoterapii nebo kombinaci léčiv podle výběru zkoušejícího – buď idelalisib plus rituximab, nebo bendamustin plus rituximab. Studie umožňovala pacientům užívat antitrombotika. Pacienti, u kterých byla nutná antikoagulační léčba warfarinem nebo ekvivalentním antagonistou vitamínu K, byly ze studie vyloučeny.

Pacienti byli randomizováni 1:1 a užívali buď:

- 100 mg přípravku Calquence dvakrát denně, dokud nedošlo k progresi onemocnění nebo do neakceptovatelné toxicity, nebo
- Výběr zkoušejícího:
  - 150 mg idelalisibu dvakrát denně v kombinaci s rituximabem v dávce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. v den 1 prvního cyklu, následně 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. každé 2 týdny ve 4 dávkách, následně každé 4 týdny 3 dávky, celkem 8 infuzí.
  - 70 mg/m<sup>2</sup> bendamustinu (den 1 a 2 každého 28denního cyklu) v kombinaci s rituximabem (375 mg/m<sup>2</sup>/500 mg/m<sup>2</sup>) v den 1 každého 28denního cyklu po dobu až 6 cyklů

Pacienti byli stratifikováni podle mutačního stavu delece 17p (přítomnost versus nepřítomnost), posouzení tělesné výkonnosti podle škály ECOG (0 nebo 1 versus 2) a počtu předchozích terapií (1 až 3 versus ≥ 4). Po potvrzení progresi onemocnění přešlo 35 pacientů randomizovaných podle výběru zkoušejícího ze skupiny idelalisib plus rituximab nebo bendamustin plus rituximab na přípravek

Calquence. Tabulka 9 shrnuje základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění u populace ve studii.

**Tabulka 9. Výchozí hodnoty charakteristik pacientů s CLL (ASCEND)**

Charakteristika	Calquence v monoterapii n=155	Výběr zkoušejícího idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab n=155
Věk, roky; medián (rozmezí)	68 (32-89)	67 (34-90)
Muži; %	69,7	64,5
Běloši; %	93,5	91,0
Výkonností stav ECOG; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Medián času od diagnózy (měsíce)	85,3	79,0
Bulky onemocnění (bulky disease) s uzlinami $\geq 5$ cm; %	49,0	48,4
Medián počtu předchozích terapií CLL (rozmezí)	1 (1-8)	2 (1-10)
Počet předchozích terapií CLL; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
$\geq 4$	10,3	11,6
Cytogenetika/kategorie FISH; %		
Delece 17p	18,1	13,5
Delece 11q	25,2	28,4
Mutace TP53	25,2	21,9
Bez mutace IGHV	76,1	80,6
Komplexní karyotyp ( $\geq 3$ abnormality)	32,3	29,7
Stadium podle 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

Primárním cílovým parametrem bylo PFS podle posouzení IRC podle kritérií IWCLL 2008 se zahrnutím objasnění lymfocytózy v důsledku prováděné léčby (Cheson 2012). Při mediánu sledování po dobu 16,1 měsíce bylo na podkladě PFS prokázáno 69% statisticky významné snížení rizika úmrtí nebo progresse onemocnění ve skupině s přípravkem Calquence. Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 10. Kaplan-Meierova křivka pro PFS je znázorněna na obrázku 2.

**Tabulka 10. Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (ASCEND) podle hodnocení IRC**

	Calquence v monoterapii n=155	Výběr zkoušejícího idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab n=155
<b>Přežití bez progresse</b>		
Počet příhod (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Úmrtí (%)	8 (5,2)	9 (5,8)

Medián (95% CI), měsíce	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
Hodnota p	< 0,0001	
Odhad 15 měsíců, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Úmrtí (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,84 (0,42; 1,66)	-
<b>Nejllepší výskyt odpovědi celkově* (CR + CRi + nPR + PR)**</b>		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Hodnota p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
<b>Trvání odpovědi (DoR)</b>		
Medián (95% CI), měsíce	NR	13,6 (11,9; NR)

CI=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik; NR=nedosaženo; CR=úplná odpověď; CRi=úplná odpověď s neúplnou obnovou krevního obrazu; nPR=nodulární částečná odpověď; PR=částečná odpověď; PD=progressivní onemocnění

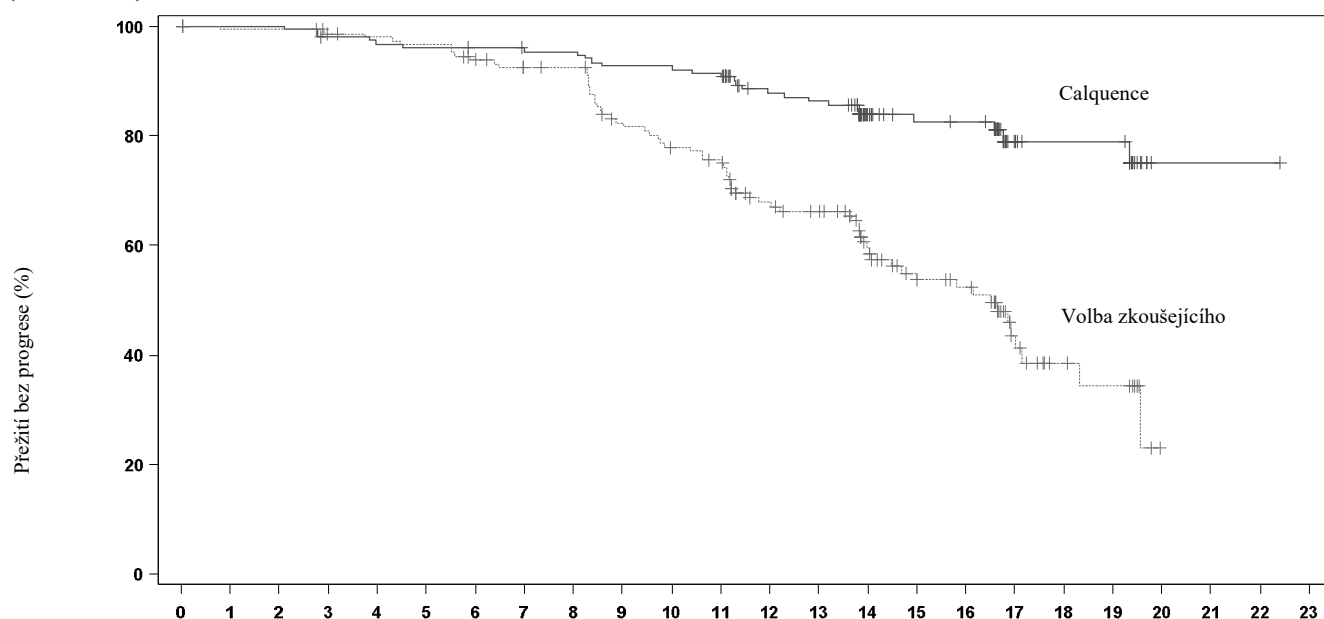
\*Podle hodnocení IRC

<sup>a</sup> Medián OS nebyl u obou ramen dosažen. p < 0,6089 pro OS.

\*\*CRi a nPR dosahují hodnot 0.

<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

**Obrázek 2. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS hodnocené IRC u pacientů s CLL (ITT populace) (ASCEND)**



Čas od randomizace (měsíce)

Měsíc	Počet pacientů v riziku																							
	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
Volba zkoušejícího	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Výsledky PFS pro přípravek Calquence byly konzistentní napříč podskupinami, včetně těch vysoce rizikových. U vysoce rizikové populace CLL (delece 17p, delece 11q, mutace TP53 a nemutovaný IGHV) bylo PFS HR 0,25 [95% CI (0,16; 0,38)].

**Tabulka 11. Analýza podskupin PFS hodnocených IRC (studie ASCEND)**

	Přípravek Calquence v monoterapii		
	n	Poměr rizik	95% CI
Všechny subjekty	155	0,30	(0,19; 0,48)
Del 17P			
ano	28	0,21	(0,07; 0,68)(0,21; 0,54)
ne	127	0,33	
mutace TP53			
ano	39	0,24	(0,11; 0,56) (0,20; 0,57)
ne	113	0,33	
Del 17P nebo mutace TP53			
ano	45	0,21	(0,09; 0,48) (0,21; 0,61)
ne	108	0,36	
mutace IGHV			
mutovaný	33	0,32	(0,11; 0,94) (0,19; 0,52)
nemutovaný	118	0,32	
Del 11q			
ano	39	0,28	(0,11; 0,70) (0,19; 0,53)
ne	116	0,31	
komplexní karyotyp			
ano	50	0,32	(0,16; 0,63) (0,12; 0,44)
ne	97	0,23	

V konečné analýze s mediánem sledování 46,5 měsíce pro přípravek Calquence a 45,3 měsíce pro IR/BR, bylo pozorováno u pacientů v rameni s přípravkem Calquence 72% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí podle hodnocení zkoušejícího. U přípravku Calquence nebylo podle hodnocení zkoušejícího dosaženo mediánu PFS a u IR/BR byl medián 16,8 měsíce. Výsledky účinnosti podle hodnocení zkoušejících (INV) jsou uvedeny v tabulce 12. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS hodnocené INV je znázorněna na obrázku 3.

**Tabulka 12. Výsledky účinnosti v konečné analýze u pacientů s CLL (ASCEND) podle hodnocení zkoušejících**

	Calquence v monoterapii n=155	Výběr zkoušejícího idelalisib + rituximab nebo bendamustine + rituximab n=155
<b>Přežití bez progresse*</b>		
Počet příhod (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Úmrtí (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Medián (95% CI), měsíce	NR	16,8 (14,1; 22,5)
HR <sup>†</sup> (95% CI)	0,28 (0,20; 0,38)	
<b>Celkové přežití<sup>a</sup></b>		
Úmrtí (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Poměr rizik (95% CI) <sup>†</sup>	0,69 (0,46; 1,04)	-

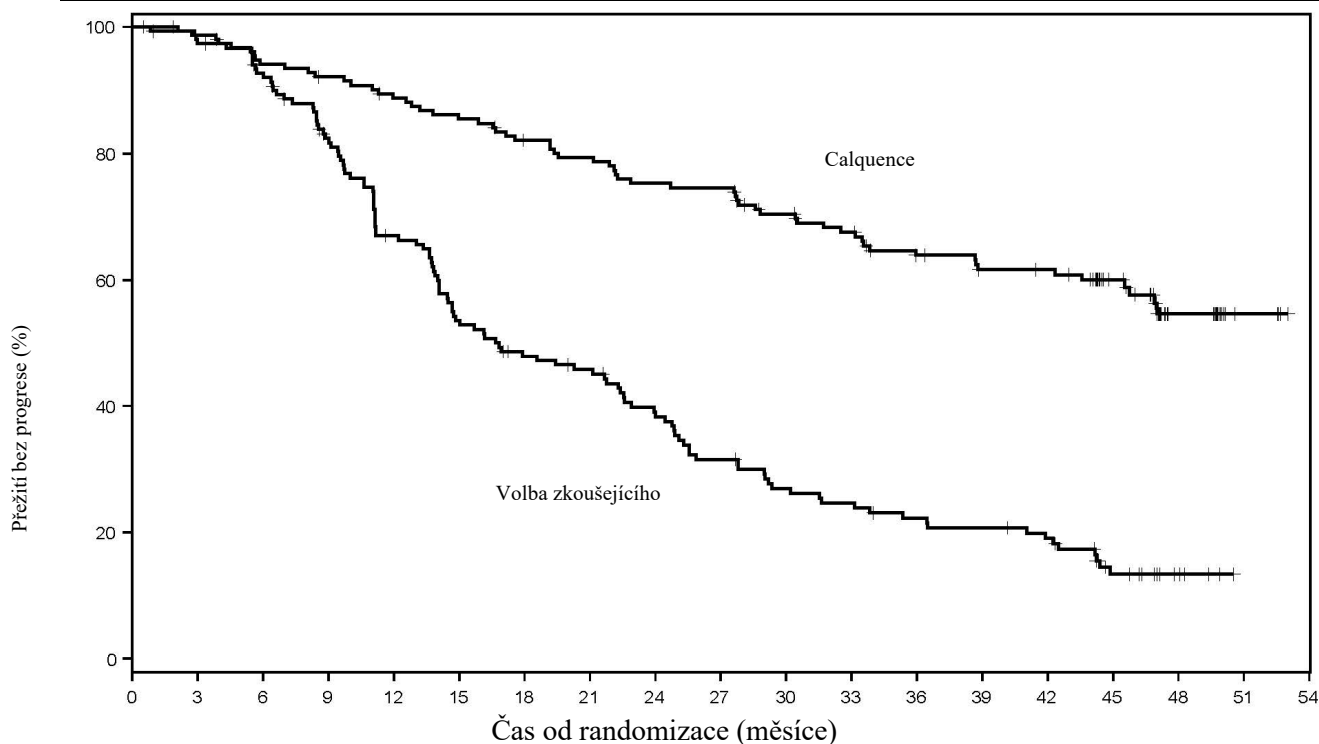
CI=interval spolehlivosti; HR=poměr rizik; NR=nedosaženo;PD=progresivní onemocnění

\*Podle hodnocení zkoušejícího

<sup>a</sup> Medián OS nebyl u obou ramen dosažen. p =0.0783 pro OS.

<sup>†</sup>Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

**Obrázek 3. Kaplanova-Meierova křivka pro PFS - hodnocení INV při konečné analýze u pacientů s CLL (ASCEND)**



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

Zkoušejícím hodnocené výsledky PFS při konečné analýze pro přípravek Calquence byly konzistentní napříč podskupinami, včetně vysoce rizikových a byly konzistentní s primární analýzou.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Calquence u všech podskupin pediatrické populace s CLL (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika (PK) akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu ACP-5862 byly studovány u zdravých dobrovolníků a pacientů s malignitami B-buněk. Akalabrutinib vykazuje dávkovou proporcionalitu a jak akalabrutinib, tak ACP-5862 vykazují téměř lineární PK v rozmezí dávek od 75 do 250 mg. Modelování populační PK naznačuje, že PK akalabrutinibu a ACP-5862 jsou podobné u všech pacientů s rozdílnými malignitami B-buněk. Při doporučeném dávkování 100 mg dvakrát denně u pacientů s malignitami B-buněk (včetně CLL) geometrický průměr plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v závislosti na čase v ustáleném stavu v průběhu 24 hodin ( $AUC_{24h}$ ) a maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) pro akalabrutinib byly 1679 ng•h/ml, resp. 438 ng/ml, a pro ACP-5862 byly 4166 ng•h/ml, resp. 446 ng/ml.

Bylo prokázáno, že tablety přípravku Calquence a tobolky přípravku Calquence jsou bioekvivalentní. Tablety přípravku Calquence obsahují akalabrutinib-maleinát, solnou formu akalabrutinibu, která vykazuje vyšší rozpustnost při vysokém pH než báze akalabrutinibu, což je aktivní obsah tobolek přípravku Calquence. Tablety Calquence tak mají lepší absorpci, když jsou kombinovány s látkami snižujícími žaludeční kyseliny.

### Absorpce

Čas dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) byl 0,2-3,0 hodiny u akalabrutinibu a 0,5-4,0 hodina pro ACP-5862. Absolutní biodostupnost z přípravku Calquence byla 25 %.

## Vliv potravy na akalabrutinib

U zdravých subjektů po podání jednotlivé dávky 100 mg akalabrutinibu ve formě tablet s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku (přibližně 918 kalorií, 59 gramů sacharidů, 59 gramů tuku a 39 gramů proteinů) neovlivnilo průměrnou AUC v porovnání s podáním nalačno. Výsledná  $C_{max}$  byla snížena o 69 % a  $T_{max}$  byl opožděn o 1–2 hodiny.

## Distribuce

Reverzibilní vazba na proteiny lidské plazmy byla 99,4 % u akalabrutinibu a 98,8 % u ACP-5862. Průměrný poměr krev-plazma *in vitro* byl 0,8 u akalabrutinibu a 0,7 u ACP-5862. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) byl u akalabrutinibu přibližně 34 l.

## Biotransformace/metabolismus

*In vitro* je akalabrutinib metabolizován převážně prostřednictvím enzymů CYP3A a v menším rozsahu konjugací s glutathionem a hydrolýzou amidů. ACP-5862 byl identifikován jako hlavní metabolit v plazmě, který byl dále metabolizován primárně oxidací prostřednictvím CYP3A s geometrickým průměrem expozice (AUC) přibližně 2 až 3násobně vyšším ve srovnání s akalabrutinibem. ACP-5862 je přibližně o 50 % méně účinný při inhibici BTK ve srovnání s akalabrutinibem.

*In vitro* studie naznačují, že akalabrutinib v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 nebo UGT2B7 a pravděpodobně neovlivňuje clearance substrátů pro tyto CYP.

*In vitro* studie naznačují, že ACP-5862 v klinicky relevantních koncentracích neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 nebo UGT2B7 a pravděpodobně neovlivňuje clearance substrátů pro tyto CYP.

## Interakce s transportními proteiny

*In vitro* studie naznačují, že akalabrutinib a ACP-5862 jsou substráty pro P-gp and BCRP. Souběžné podávání s inhibitorem OATP1B1/1B3 (600 mg rifampicinu, jednorázová dávka) vedlo ke zvýšení  $C_{max}$ , resp. AUC akalabrutinibu 1,2násobně, resp. 1,4násobně (n=24, zdraví dobrovolníci), což není klinicky relevantní.

Akalabrutinib a ACP-5862 v klinicky relevantních koncentracích neinhibují P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 a MATE2-K. V klinicky relevantních koncentracích může akalabrutinib inhibovat střevní BCRP, zatímco ACP-5862 může inhibovat MATE1 (viz bod 4.5). V klinicky relevantních koncentracích akalabrutinib neinhibuje MATE1, zatímco ACP-5862 neinhibuje BCRP.

## Eliminace

Po jedné perorálně podané dávce 100 mg akalabrutinibu ve formě tablet byl jeho geometrický průměr terminálního poločasu eliminace ( $t_{1/2}$ ) 1 až 2 hodiny.  $t_{1/2}$  jeho aktivního metabolitu ACP-5862 byl 6,6 hodin.

U pacientů s malignitami B-buněk byla průměrná zdánlivá perorální clearance (CL/F) 134 l/hod v případě akalabrutinibu a 22 l/hod v případě ACP-5862.

Po podání jedné dávky 100 mg radioaktivně značeného [ $^{14}$ C]-akalabrutinibu bylo u zdravých subjektů 84 % dávky vyloučeno stolicí a 12 % dávky bylo vyloučeno močí, méně než 2 % dávky bylo vyloučeno jako nezměněný akalabrutinib.

### Zvláštní populace

Na základě PK analýzy populace bylo zjištěno, že věk (> 18 let), pohlaví, rasa (kavkazská, afroamerická) a tělesná hmotnost nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu ACP-5862.

### *Pediatrická populace*

U pacientů do 18 let nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s přípravkem Calquence.

### *Porucha funkce ledvin*

Akalabrutinib je minimálně vylučován ledvinami. Farmakokinetická studie s pacienty s poruchou funkce ledvin nebyla provedena.

Na základě populační PK analýzy nebyl u 408 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hodnoceno podle MDRD), u 109 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR mezi 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v porovnání s 192 pacienty s normální funkcí ledvin (eGFR vyšší nebo rovna 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pozorován žádný klinicky relevantní PK rozdíl. Farmakokinetika akalabrutinibu nebyla popsána u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR nižší než 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s poruchou ledvin vyžadující dialýzu. Pacienti s hladinami kreatininu vyššími než 2,5násobek institucionální horní hranice normy (ULN) nebyli do klinických studií zahrnuti (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce jater*

Akalabrutinib je metabolizován v játrech. Ve studiích věnovaných poruchám funkce jater v porovnání se subjekty s normální funkcí jater (n=6) byla expozice (AUC) akalabrutinibu zvýšena 1,9krát, resp. 1,5krát, resp. 5,3krát u subjektů s lehkou (n=6) (Child-Pugh skóre A), středně těžkou (n=6) (Child-Pugh skóre B), resp. těžkou (n=8) (Child-Pugh skóre C) poruchou funkce jater. U subjektů ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater však nebyly významně ovlivněny markery relevantní pro eliminační kapacitu pro léčiva, takže vliv středně těžké poruchy funkce jater byl pravděpodobně v této studii podhodnocen. Na základě populační PK analýzy nebyl pozorován klinicky relevantní rozdíl mezi subjekty s lehkou (n=79) nebo středně těžkou (n=6) poruchou funkce jater (celkový bilirubin mezi 1,5 a 3násobkem ULN a jakékoliv AST) oproti subjektům s normální (n=651) funkcí jater (celkový bilirubin a AST v mezích ULN) (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Kancerogenita

Studie na kancerogenitu nebyly u akalabrutinibu provedeny.

### Genotoxicita/mutagenita/fototoxická

Akalabrutinib nebyl mutagenní v bakteriálním testu reverzní mutace, v *in vitro* testu na chromozomové aberace nebo v *in vivo* mikronukleovém testu na buňkách kostní dřeně myši.

Na základě *in vitro* testu fototoxicity s použitím buněčné linie 3T3 lze považovat riziko fototoxicity akalabrutinibu u člověka za nízké.

### Toxicita po opakovaných dávkách

U potkanů byly pozorovány mikroskopické nálezy na pankreatu (krvácení/pigment/zánět/fibróza ostrůvků) minimální či mírné závažnosti na všech úrovních dávky. Ve studiích trvajících až 6 měsíců s úrovní expozice, při které není pozorován nežádoucí účinek (No Observed Adverse Effect level, NOAEL) 30 mg/kg/den u potkanů byly pozorovány nálezy minimální až mírné závažnosti na

ledvinách (tubulární bazofilie, tubulární regenerace a zánět) a pankreatu. Průměrné expozice (AUC) na úrovni NOAEL u samců a samic potkanů odpovídají 0,6násobku, resp. 1násobku klinické expozice při užívání doporučené dávky 100 mg dvakrát denně. Nejnižší úroveň, při které byl pozorován nežádoucí účinek (The Lowest Adverse Observed Effect Level, LOAEL) a při níž byly pozorovány nálezy na ledvinách (mírná tubulární degenerace) a játrech (nekróza jednotlivých hepatocytů) v dlouhodobé studii s potkany, byla 100 mg/kg/den a bylo dosaženo hraniční expozice 4,2krát vyšší, než je klinická expozice při doporučené dávce 100 mg dvakrát denně. Ve studiích na psech trvajících 9 měsíců byla NOAEL 10 mg/kg/den odpovídající 3násobku klinické expozice podle AUC při doporučené klinické dávce. Při 30 mg/kg/den (9násobek klinické expozice podle AUC) u psů byly pozorovány: minimální tubulární degenerace v ledvinách, mírný pokles hmotnosti sleziny a přechodný minimální až mírný pokles množství erytrocytů a zvýšení ALT a ALP. Srdeční toxicita u potkanů (myokardiální krvácení, zánět, nekróza) a psů (perivaskulární/vaskulární zánět) byly pozorovány pouze u zvířat, která zemřela během studií při dávkách nad maximální tolerovanou dávkou (MTD). Expozice u potkanů a psů se srdečními nálezy byla nejméně 6,8krát, respektive 25krát vyšší než klinická AUC. Reverzibilita u srdečních nálezů nemohla být hodnocena, protože tyto nálezy byly pozorovány pouze při dávkách překračujících MTD.

### Reprodukční toxicita

Při expozicích u samců a samic potkanů odpovídajících 10násobku, resp. 9násobku klinické expozice podle AUC při doporučené dávce nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

U březích potkanů při expozicích odpovídajících přibližně 9násobku AUC pacientů užívajících doporučenou dávku 100 mg dvakrát denně nebyly pozorovány žádné účinky na embryofetální vývoj a přežití. Ve dvou reprodukčních studiích u potkanů byla při expozicích > 2,3krát vyšších než je klinická expozice při dávce 100 mg dvakrát denně pozorována dystokie (dlouhodobý/těžký porod). Přítomnost akalabrutinibu a jeho aktivního metabolitu byla potvrzena ve fetální plazmě potkanů. Akalabrutinib a jeho aktivní metabolit byly přítomny v mateřském mléce kojících potkanů.

V embryofetální studii s březími králíky byly při úrovních expozice, které vedly k maternální toxicitě a byly 2,4krát vyšší než AUC při doporučeném dávkování u člověka, pozorovány snížená fetální hmotnost a opožděná osifikace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mannitol (E 421)

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Částečně substituovaná hyprolóza (E 463)

Natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)

Kopovidon

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

Triacylglyceroly se středním řetězcem

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)



## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistr se symboly slunce/měsíce obsahující 8 nebo 10 potahovaných tablet. Krabička s obsahem 56 nebo 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. listopadu 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABÍČKA TOBOLKY 100 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Calquence 100 mg tvrdé tobolky  
acalabrutinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje acalabrutinibum 100 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdé tobolky  
56 tvrdých tobolek  
60 tvrdých tobolek

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Polykejte celé.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1479/001 56 tvrdých tobolek

EU/1/20/1479/002 60 tvrdých tobolek

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

calquence

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CALQUENCE 100 mg tobolky  
acalabrutinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Symbol slunce/měsíce



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA TABLETY 100 MG**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Calquence 100 mg potahované tablety  
akalabrutinib

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (jako akalabrutinib-maleinát).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety  
56 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Polykejte celé.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1479/003 56 potahovaných tablet

EU/1/20/1479/004 60 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

calquence

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**6. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CALQUENCE 100 mg tablety  
akalabrutinib

**7. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**10. JINÉ**

Symbol slunce/měsíce

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Calquence 100 mg tvrdé tobolky acalabrutinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Calquence a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Calquence užívat
3. Jak se přípravek Calquence užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Calquence uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Calquence a k čemu se používá

Přípravek Calquence je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění (rakoviny).

- Přípravek Calquence obsahuje léčivou látku akalabrutinib.
- Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

#### K čemu se přípravek Calquence používá

Přípravek Calquence se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL).

CLL je rakovina bílých krvinek zvané B-lymfocyty (nebo B-buňky). Tyto buňky jsou součástí imunitního systému (obranyschopnosti těla).

#### Jak přípravek Calquence funguje

Přípravek Calquence blokuje BTK, bílkovinu v těle, která pomáhá rakovinným buňkám růst a přežívat. Blokováním BTK pomáhá přípravek Calquence ničit a snižovat počet rakovinných buněk a zpomalovat rychlost onemocnění.

Jestliže máte otázky, jak přípravek Calquence funguje nebo proč Vám byl tento léčivý přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Calquence užívat

### Neužívejte přípravek Calquence jestliže:

- jste alergický(á) na akalabrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Calquence se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže už jste někdy měl(a) neobvyklé modřiny nebo krvácení nebo užíváte nějaké léky, které zvyšují riziko krvácení (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže máte infekci (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže jste nedávno podstoupil(a) nebo se chystáte podstoupit chirurgický zákrok (operaci). Lékař může léčbu přípravkem Calquence ukončit před chirurgickým nebo stomatologickým zákrokem.
- jestliže jste někdy měl(a) hepatitidu B (infekční zánět jater) – protože přípravek Calquence může způsobit opětovnou aktivaci hepatitidy B. Lékař bude sledovat známky této infekce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže máte nebo jste měl(a) nepravidelný srdeční rytmus (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Poraďte se s lékařem, jestliže se objevila nová léze nebo místní změna ve vzhledu kůže, protože existuje vysoké riziko vzniku rakoviny kůže, viz bod 4. Používejte ochranné prostředky proti slunečnímu záření a pravidelně si kontrolujte kůži.

Lékař Vám během léčby bude podle potřeby kontrolovat krevní obraz.

### Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože nebyl v této věkové skupině studován.

### Další léčivé přípravky a přípravek Calquence

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště jestliže jste užíváte některé z následujících přípravků:

- antibiotika k léčbě bakteriálních infekcí – např. klaritromycin
- přípravky k léčbě plísňových infekcí – např. posakonazol, itraconazol, vorikonazol
- ketokonazol – přípravek k léčbě Cushingova syndromu (stav, kdy tělo produkuje příliš mnoho hormonu kortizolu)
- přípravky k léčbě infekce HIV – např. indinavir a ritonavir
- přípravky k léčbě hepatitidy C (žloutenka typu C) – např. telaprevir
- rifampicin - antibiotikum k léčbě bakteriálních infekcí (tuberkulóza)
- přípravek k léčbě migrény - ergotamin
- přípravek k léčbě nízké hladiny sodíku v krvi - konivaptan
- přípravek k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi - metformin
- přípravky k prevenci odmítnutí orgánů po transplantaci- cyklosporin
- přípravky k léčbě záchvatů (křečí) nebo k léčbě epilepsie – např. karbamazepin a fenytoin
- pimozid - přípravek používaný k léčbě Touretteova syndromu (stav, který se projevuje nekontrolovatelnými pohybovými a zvukovými projevy)
- třezalka tečkovaná - rostlinný přípravek k léčbě deprese
- theofylin - přípravek používaný při sípání, dušnosti a tlaku na hrudi
- přípravky, které snižují hladinu žaludeční kyseliny:
  - antacida - například uhličitán vápenatý
  - Užívejte přípravek Calquence 2 hodiny před nebo 2 hodiny po užití těchto přípravků.

- blokátory receptoru histaminu-2 - jako je ranitidin a famotidin
  - Užívejte přípravek Calquence 2 hodiny před nebo 10 hodin po užití těchto přípravků.
- inhibitory protonové pumpy - jako je omeprazol
  - Během užívání přípravku Calquence se vyhněte užívání těchto přípravků.
- methotrexát - přípravek k léčbě revmatoidní artritidy, lupénky a ulcerózní kolitidy, tj. onemocnění, která jsou způsobena nesprávným fungováním imunitního systému.
  - Tento léčivý přípravek má být užíván nejméně 6 hodin před nebo po užití přípravku Calquence.

### **Léky, které zvyšují riziko krvácení**

Při užívání přípravku Calquence můžete snadněji krvácet. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte jiné přípravky, které zvyšují riziko krvácení:

- Protidestičkové léky (léky, které působí proti srážení krve), např. kyselina acetylsalicylová a klopidogrel.
- Antikogulační léky (léky na ředění krve), např. warfarin nebo enoxaparin.

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Calquence užívat. Je to proto, že přípravek Calquence může poškodit Vaše nenarozené dítě.

### **Kojení**

Během léčby přípravkem Calquence a 2 dny po podání poslední dávky přípravku Calquence nekojte. Není známo, zda je přípravek Calquence vylučován do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že přípravek Calquence ovlivňuje Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však pociťujete závrať, slabost nebo únavu během léčby přípravkem Calquence, nesmíte řídit ani používat nástroje nebo stroje.

### **Přípravek Calquence obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Calquence užívá**

Přípravek Calquence Vám předepíše lékař, který má zkušenosti s používáním přípravků k léčbě rakoviny. Vždy užívejte přípravek Calquence přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Jakou dávkou přípravku užívat**

- Obvyklá dávka je jedna tobolka (100 mg) dvakrát denně. Dávku užíjte s odstupem přibližně 12 hodin.

### **Jak přípravek užívat**

- Tobolku spolkněte celou a zapijte vodou v přibližně stejný čas každý den.
- Tobolku nekousejte, nerozpouštějte ani neotevírejte, protože to může změnit rychlost vstřebávání léčivého přípravku.
- Přípravek Calquence můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly.
- Na blistru si můžete zkontrolovat, kdy jste naposledy užil(a) tobolku přípravku Calquence. Obrázky na blistru Vám pomohou užít přípravek ve správný čas – symbol slunce pro ranní dávku a symbol měsíce pro večerní dávku.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Calquence, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Calquence než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici. Vezměte si s sebou tobolek a tuto příbalovou informaci.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Calquence**

- Pokud jste zapomněl(a) užít dávku a neuběhly ještě 3 hodiny od této doby, užijte dávku, jakmile si vzpomenete. Další dávku užijte v pravidelnou dobu.
- Pokud uplynuly více než 3 hodiny od doby pro pravidelnou dávku, vynechte zapomenutou dávku. Další dávku užijte v pravidelnou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku přípravku Calquence, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Přestaňte užívat přípravek Calquence a ihned kontaktujte lékaře nebo navštivte nejbližší nemocnici, jestliže se u Vás vyskytnou kterýkoli z následujících příznaků:**

- Krvácení. Příznaky mohou zahrnovat černou stolicí nebo stolicí s krví, růžovou nebo hnědou moč, krvácení z nosu, modřiny, neočekávané krvácení, zvracení nebo vykašlávání krve, závratě, slabost, zmatenost.
- Infekce. Příznaky mohou zahrnovat horečku, zimnici, pocit slabosti nebo zmatenosti, kašel, dušnost [zápal plic, **velmi častý nežádoucí účinek** (může se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí) nebo infekce plísní rodu *Aspergillus*, **méně častý nežádoucí účinek** (může se vyskytnout u 1 ze 100 lidí)].

#### **Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí)**

- rychlý srdeční rytmus, vynechávání srdečního rytmu, slabý nebo nepravidelný tep, závratě, pocit slabosti, nepříjemné pocity na hrudi nebo dušnost (příznaky problémů se srdečním rytmem, známých jako fibrilace síní a flutter síní).

#### **Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)**

- horečka, zimnice, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, dušnost, epileptické záchvaty, nepravidelný srdeční rytmus, tmavá nebo kalná moč, neobvyklá únava, bolest svalů nebo kloubů. To mohou být příznaky syndromu nádorového rozpadu - stav způsobený rychlým rozpadem nádorových buněk.

#### **Další nežádoucí účinky:**

##### **Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):**

- bolest svalů nebo kloubů
- bolest hlavy
- vyrážka
- únava, slabost nebo ztráta energie
- žaludeční nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest břicha, zácpa (nepravidelná nebo tuhá stolice), průjem (častá nebo řídká stolice)
- snížený počet červených krvinek, snížený počet neutrofilů (druh bílých krvinek) nebo snížený počet buněk, které pomáhají srážet krev (krevní destičky).
- vysoký krevní tlak
- závrať
- bolest hlavy, tlak v očích, nose nebo v oblasti lící (zánět vedlejších nosních dutin)
- bolest v krku a rýma (zánět nosohltanu)



- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest (bolest nebo pálení při močení)
- během léčby přípravkem Calquence se může objevit nový druh rakoviny, včetně rakoviny kůže (viz bod 2 - „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Calquence užívat“)

#### **Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):**

- zánět průdušek (nevyžaduje okamžité vyšetření)
- pásový opar

#### **Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)**

- ztráta paměti, potíže s myšlením, potíže s chůzí nebo ztráta zraku - to mohou být příznaky závažné infekce mozku (progresivní multifokální leukoencefalopatie neboli PML)
- horečka, zimnice, slabost, zmatenost, nevolnost a zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka) - to mohou být příznaky opětovné aktivace hepatitidy B (infekční zánět jater).
- lymfocytóza (vyšší než běžné množství lymfocytů (typ bílých krvinek) v krvi).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Calquence uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Calquence obsahuje**

Léčivou látkou je acalabrutinibum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje acalabrutinibum 100 mg.

Dalšími složkami jsou:

- Jádro tablety: mikrokystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, částečně předbobtnalý kukuřičný škrob, magnesium-stearát (E 470b) a sodná sůl karboxymethylškrobu (viz bod 2 „Přípravek Calquence obsahuje sodík“)
- Tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132)
- Potiskový inkoust: šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E1520) a koncentrovaný roztok amoniaku.

### **Jak přípravek Calquence vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Calquence je tvrdá želatinová tobolka se žlutým tělem a modrým víčkem o velikosti 20 mm s označením „ACA 100 mg“ černým inkoustem.

Přípravek Calquence se dodává v hliníkových blistrech po 6 nebo 8 tvrdých tobolkách. Krabička obsahuje 56 nebo 60 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**Výrobce**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Calquence 100 mg potahované tablety** akalabrutinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Calquence a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Calquence užívat
3. Jak se přípravek Calquence užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Calquence uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Calquence a k čemu se používá**

Přípravek Calquence je léčivý přípravek používaný k léčbě zhoubného nádorového onemocnění (rakoviny).

- Přípravek Calquence obsahuje léčivou látku akalabrutinib.
- Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

#### **K čemu se přípravek Calquence používá**

Přípravek Calquence se používá k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL).

CLL je rakovina bílých krvinek zvané B-lymfocyty (nebo B-buňky). Tyto buňky jsou součástí imunitního systému (obranyschopnosti těla).

#### **Jak přípravek Calquence funguje**

Přípravek Calquence blokuje BTK, bílkovinu v těle, která pomáhá rakovinným buňkám růst a přežívat. Blokováním BTK pomáhá přípravek Calquence ničit a snižovat počet rakovinných buněk a zpomalovat rychlost onemocnění.

Jestliže máte otázky, jak přípravek Calquence funguje nebo proč Vám byl tento léčivý přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Calquence užívat

### Neužívejte přípravek Calquence jestliže:

- jste alergický(á) na akalabrutinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Calquence se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže už jste někdy měl(a) neobvyklé modřiny nebo krvácení nebo užíváte nějaké léky, které zvyšují riziko krvácení (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže máte infekci (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže jste nedávno podstoupil(a) nebo se chystáte podstoupit chirurgický zákrok (operaci). Lékař může před chirurgickým nebo stomatologickým zákrokem léčbu přípravkem Calquence ukončit.
- jestliže jste někdy měl(a) hepatitidu B (infekční zánět jater) – protože přípravek Calquence může způsobit opětovnou aktivaci hepatitidy B. Lékař bude sledovat známky této infekce (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- jestliže máte nebo jste měl(a) nepravidelný srdeční rytmus (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Poraďte se s lékařem, jestliže se objevila nová léze nebo místní změna ve vzhledu kůže, protože existuje vysoké riziko vzniku rakoviny kůže, viz bod 4. Používejte ochranné prostředky proti slunečnímu záření a pravidelně si kontrolujte kůži.

Lékař Vám během léčby bude podle potřeby kontrolovat krevní obraz.

### Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem nebo dospívajícím do 18 let, protože nebyl v této věkové skupině studován.

### Další léčivé přípravky a přípravek Calquence

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zvláště jestliže užíváte některé z následujících přípravků:

- antibiotika k léčbě bakteriálních infekcí – např. klarithromycin
- přípravky k léčbě plísnových infekcí – např. posakonazol, itrakonazol, vorikonazol
- ketokonazol – přípravek k léčbě Cushingova syndromu (stav, kdy tělo produkuje příliš mnoho hormonu kortizolu)
- přípravky k léčbě infekce HIV – např. indinavir a ritonavir
- přípravky k léčbě hepatitidy C (žloutenka typu C) – např. telaprevir
- rifampicin - antibiotikum k léčbě bakteriálních infekcí (tuberkulóza)
- přípravek k léčbě migrény - ergotamin
- přípravek k léčbě nízké hladiny sodíku v krvi - konivaptan
- přípravek k léčbě vysoké hladiny cukru v krvi - metformin
- přípravky k prevenci odmítnutí orgánů po transplantaci- cyklosporin
- přípravky k léčbě záchvatů (křečí) nebo k léčbě epilepsie – např. karbamazepin a fenytoin
- pimozid - přípravek používaný k léčbě Touretteova syndromu (stav, který se projevuje nekontrolovatelnými pohybovými a zvukovými projevy)
- třezalka tečkovaná - rostlinný přípravek k léčbě deprese
- theofylin - přípravek používaný při sání, dušnosti a tlaku na hrudi
- methotrexát - přípravek k léčbě revmatoidní artritidy, lupénky a ulcerózní kolitidy, tj. onemocnění, která jsou způsobena nesprávným fungováním imunitního systému.

- Tento léčivý přípravek má být užíván nejméně 6 hodin před nebo po užití přípravku Calquence.

Spolu s tabletami Calquence můžete užívat léky snižující tvorbu žaludeční kyseliny, jako jsou antacida (uhlíčan vápenatý), antagonisté H<sub>2</sub> receptoru (ranitidin a famotidin) a inhibitory protonové pumpy (omeprazol).

### **Léky, které zvyšují riziko krvácení**

Při užívání přípravku Calquence můžete snadněji krvácet. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže užíváte jiné přípravky, které zvyšují riziko krvácení:

- Protidestičkové léky (léky, které působí proti srážení krve), např. kyselina acetylsalicylová a klopidoogrel.
- Antikogulační léky (léky na ředění krve), např. warfarin nebo enoxaparin.

### **Těhotenství**

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Calquence užívat. Je to proto, že přípravek Calquence může poškodit Vaše nenarozené dítě.

### **Kojení**

Během léčby přípravkem Calquence a 2 dny po podání poslední dávky přípravku Calquence nekojte. Není známo, zda je přípravek Calquence vylučován do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že přípravek Calquence ovlivňuje Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud však pociťujete závrať, slabost nebo únavu během léčby přípravkem Calquence, nesmíte řídit ani používat nástroje nebo stroje.

### **Přípravek Calquence obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Calquence užívá**

Přípravek Calquence Vám předepíše lékař, který má zkušenosti s používáním přípravků k léčbě rakoviny. Vždy užívejte přípravek Calquence přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### **Jakou dávku přípravku užívat**

- Obvyklá dávka je jedna tableta (100 mg) dvakrát denně. Dávku užíjte s odstupem přibližně 12 hodin.

### **Jak přípravek užívat**

- Tabletou spolkněte celou a zapijte vodou v přibližně stejný čas každý den.
- Tabletou nekousejte, nedrťte, nerozpouštějte ani nerozdělujte.
- Přípravek Calquence můžete užívat s jídlem nebo mezi jídly.
- Na blistru si můžete zkontrolovat, kdy jste naposledy užil(a) tabletu přípravku Calquence. Obrázky na blistru Vám pomohou užít přípravek ve správný čas – symbol slunce pro ranní dávku a symbol měsíce pro večerní dávku.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Calquence, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku Calquence než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře nebo ihned navštivte nejbližší nemocnici. Vezměte si s sebou tablety a tuto příbalovou informaci.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Calquence**

- Pokud jste zapomněl(a) užít dávku a neuběhly ještě 3 hodiny od této doby, užíjte dávku, jakmile si vzpomenete. Další dávku užíjte v pravidelnou dobu.
- Pokud uplynuly více než 3 hodiny od doby pro pravidelnou dávku, vynechte zapomenutou dávku. Další dávku užíjte v pravidelnou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku přípravku Calquence, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Přestaňte užívat přípravek Calquence a ihned kontaktujte lékaře nebo navštivte nejbližší nemocnici, jestliže se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků:**

- Krvácení. Příznaky mohou zahrnovat černou stolici nebo stolicí s krví, růžovou nebo hnědou moč, krvácení z nosu, modřiny, neočekávané krvácení, zvracení nebo vykašlávání krve, závratě, slabost, zmatenost.
- Infekce. Příznaky mohou zahrnovat horečku, zimnici, pocit slabosti nebo zmatenosti, kašel, dušnost [zápal plic, **velmi častý nežádoucí účinek** (může se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí) nebo infekce plísní rodu *Aspergillus*, **méně častý nežádoucí účinek** (může se vyskytnout u 1 ze 100 lidí)].

#### **Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí)**

- rychlý srdeční rytmus, vynechávání srdečního rytmu, slabý nebo nepravidelný tep, závratě, pocit slabosti, nepříjemné pocity na hrudi nebo dušnost (známky problémů se srdečním rytmem, známých jako fibrilace síní a flutter síní).

#### **Méně časté závažné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)**

- horečka, zimnice, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, dušnost, epileptické záchvaty, nepravidelný srdeční rytmus, tmavá nebo kalná moč, neobvyklá únava, bolest svalů nebo kloubů. To mohou být příznaky syndromu nádorového rozpadu - stav způsobený rychlým rozpadem nádorových buněk.

#### **Další nežádoucí účinky:**

##### **Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):**

- bolest svalů nebo kloubů
- bolest hlavy
- vyrážka
- únava, slabost nebo ztráta energie
- žaludeční nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, bolest břicha, zácpa (nepravidelná nebo tuhá stolice), průjem (častá nebo řídká stolice)
- snížený počet červených krvinek, snížený počet neutrofilů (druh bílých krvinek) nebo snížený počet buněk, které pomáhají srážet krev (krevní destičky).
- vysoký krevní tlak
- závratě
- bolest hlavy, tlak v očích, nose nebo v oblasti lící (zánět vedlejších nosních dutin)
- bolest v krku a rýma (zánět nosohltanu)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest (bolest nebo pálení při močení)

- během léčby přípravkem Calquence se může objevit nový druh rakoviny, včetně rakoviny kůže (viz bod 2 - „Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Calquence užívat“)

#### **Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):**

- zánět průdušek (nevyžaduje okamžité vyšetření)
- pásový opar

#### **Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí)**

- ztráta paměti, potíže s myšlením, potíže s chůzí nebo ztráta zraku - to mohou být známky závažné infekce mozku (progresivní multifokální leukoencefalopatie neboli PML)
- horečka, zimnice, slabost, zmatenost, nevolnost a zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka) - to mohou být známky opětovné aktivace hepatitidy B (infekční zánět jater).
- lymfocytóza (vyšší než běžné množství lymfocytů (typ bílých krvinek) v krvi).

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Calquence uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Calquence obsahuje**

Léčivou látkou je akalabrutinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg akalabrutinibu (jako akalabrutinib-maleinát).

Dalšími složkami jsou:

- jádro tablety: mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460), částečně substituovaná hyprolosa (E 463), natrium-stearyl-fumarát (viz bod 2 „Přípravek Calquence obsahuje sodík“) **potahová vrstva:** hypromelosa (E 464), kopovidon, oxid titaničitý (E 171), makrogol, triacylglyceroly se středním řetězcem, žlutý oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172)

### **Jak přípravek Calquence vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Calquence je oranžová, 7,5 x 13 mm oválná, bikonvexní tableta s vyraženým „ACA 100“ na jedné straně a hladká na druhé straně.

Přípravek Calquence se dodává v hliníkových blistrech po 8 nebo 10 potahovaných tablet. Na každém blistru jsou symboly slunce/měsíce, které Vám pomohou užít dávku ve správný čas – slunce pro ranní dávku a měsíc pro večerní dávku. Blistr se symbolem slunce i měsíce obsahuje stejný přípravek. Balení obsahuje buď 56, nebo 60 potahovaných tablet.



Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**Výrobce**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

**PŘÍLOHA IV**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy (PSUR) pro akalabrutinib, dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o výskytu hypertenze v klinických studiích a v literatuře a s ohledem na možný účinek společný pro danou skupinu léčiv považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi akalabrutinibem a hypertenzí za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahujícím akalabrutinib mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se akalabrutinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího akalabrutinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.