

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Calquence 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg ακαλαβρουτινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Σκληρό καψάκιο με κίτρινο σώμα, μπλε πώμα, μεγέθους 1 (20 mm) που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “ACA 100 mg” με μαύρο μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Calquence ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία μη προθεραπευμένων ενήλικων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ).

Το Calquence ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και η επίβλεψή της πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg ακαλαβρουτινίμης δύο φορές την ημέρα (ισοδύναμη με μια συνολική ημερήσια δόση 200 mg). Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης της ομπινουτουζουμάμης για πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη χορήγηση δόσης ομπινουτουζουμάμης.

Το διάστημα μεταξύ της χορήγησης των δόσεων είναι περίπου 12 ώρες.

Η θεραπεία με Calquence πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Προσαρμογές της δόσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Calquence για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 παρέχονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Συνιστώμενες προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες*

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας	Τροποποίηση της δόσης (Δόση έναρξης = 100 mg περίπου κάθε 12 ώρες)
Θρομβοπενία βαθμού 3 με αιμορραγία, Θρομβοπενία βαθμού 4 Ή Ουδετεροπενία βαθμού 4 που διαρκεί περισσότερο από 7 ημέρες Μη Αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου	Πρώτη και δεύτερη	Προσωρινή διακοπή του Calquence Μόλις η τοξικότητα αποδράμει σε Βαθμό 1 ή στην αρχική εκτίμηση, η θεραπεία με Calquence μπορεί να αρχίσει ξανά με 100 mg περίπου κάθε 12 ώρες
	Τρίτη	Προσωρινή διακοπή του Calquence Μόλις η τοξικότητα αποδράμει σε Βαθμό 1 ή στην αρχική εκτίμηση, η θεραπεία με Calquence μπορεί να αρχίσει ξανά με τη μειωμένη συχνότητα των 100 mg μια φορά την ημέρα
	Τέταρτη	Μόνιμη διακοπή του Calquence

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαβαθμίζονται σύμφωνα με την έκδοση 4.03 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI).

Αλληλεπιδράσεις

Συστάσεις σχετικά με τη χρήση του Calquence με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A και παράγοντες μείωσης γαστρικού οξέος παρέχονται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Πίνακας 2. Χρήση με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A και παράγοντες μείωσης γαστρικού οξέος

	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν	Συνιστώμενη χρήση του Calquence
Αναστολείς CYP3A	Ισχυρός αναστολέας CYP3A	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση. Εάν αυτοί οι αναστολείς θα χρησιμοποιηθούν βραχυπρόσθεσμα (όπως τα φάρμακα κατά μολυσματικών παθήσεων για έως επτά ημέρες), διακόψτε προσωρινά το Calquence.
	Μέτριος αναστολέας CYP3A	Καμία προσαρμογή της δόσης. Να παρακολουθείτε στενά τους ασθενείς για ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν λαμβάνουν μέτριους αναστολείς CYP3A.
	Ήπιος αναστολέας CYP3A	Καμία προσαρμογή της δόσης.
Επαγωγείς CYP3A	Ισχυρός επαγωγέας CYP3A	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση.
Παράγοντες μείωσης γαστρικού οξέος	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χρήση.
	Ανταγωνιστές H2-υποδοχέων	Λήψη του Calquence 2 ώρες πριν (ή 10 ώρες μετά) τη λήψη ενός ανταγωνιστή H2-υποδοχέων.

	Αντιόξινα	Το διάστημα μεταξύ της λήψης των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 ώρες.
--	-----------	--

Παραληφθείσα δόση

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση του Calquence για περισσότερο από 3 ώρες, ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να παίρνει την επόμενη δόση στην κανονικά προγραμματισμένη ώρα της. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση του Calquence για να αναπληρωθεί η παραληφθείσα δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε κλινικές μελέτες με Calquence. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 ml/min). Πρέπει να διατηρείται η ενυδάτωση και τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού να παρακολουθούνται περιοδικά. Το Calquence πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ασθενείς υπό διύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A, Child-Pugh B ή ολική χολερυθρίνη μεταξύ 1,5-3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και οποιαδήποτε τιμή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)). Ωστόσο, οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας. Δεν συνιστάται η χρήση του Calquence σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C ή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε τιμή AST) (βλ. παράγραφο 5.2).

Σοβαρή καρδιακή νόσος

Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες με Calquence.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Calquence σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Calquence προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό την ίδια περίπου ώρα κάθε ημέρα με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.5). Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται, να διαλύονται ή να ανοίγονται, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος στο σώμα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμορραγία

Μείζονα αιμορραγικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων του κεντρικού νευρικού συστήματος και της αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση, ανέκυψαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν Calquence ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη. Αυτά τα συμβάντα ανέκυψαν σε ασθενείς τόσο με όσο και χωρίς θρομβοπενία. Συνολικά, τα αιμορραγικά συμβάντα ήταν λιγότερο σοβαρά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων μώλωπων και πετέχειων (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο μηχανισμός για τα αιμορραγικά συμβάντα δεν είναι καλά κατανοητός.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Να επιδεικνύεται προσοχή με τους αντιθρομβωτικούς παράγοντες και να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόσθετης παρακολούθησης για σημεία αιμορραγίας, όταν η ταυτόχρονη χρήση είναι ιατρικά απαραίτητη. Η βαρφαρίνη ή άλλοι ανταγωνιστές της βιταμίνης K δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Calquence.

Να εξετάζεται η σχέση οφέλους/κινδύνου από την προσωρινή διακοπή του Calquence για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν και μετά από χειρουργική επέμβαση.

Λοιμώξεις

Σοβαρές λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς ή μυκητιασικές), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων συμβάντων, ανέκυψαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν Calquence ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη. Αυτές οι λοιμώξεις ανέκυψαν κυρίως απουσία ουδετεροπενίας 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού, με ουδετεροπενική λοίμωξη να αναφέρεται στο 1,9% όλων των ασθενών. Ανέκυψαν λοιμώξεις που οφείλονταν στην επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B (HBV) και του ιού του έρπητα ζωστήρα (HZV), ασπεργίλλωση και προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (βλ. παράγραφο 4.8).

Επανενεργοποίηση ιών

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας B σε ασθενείς που έλαβαν Calquence. Η κατάσταση του ιού της ηπατίτιδας B (HBV) πρέπει να εξακριβωθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Calquence. Εάν οι ασθενείς έχουν θετικό ορολογικό έλεγχο για ηπατίτιδα B, πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού στα ηπατικά νοσήματα πριν την έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση και διαχείριση του ασθενή πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά ιατρικά πρότυπα για την πρόληψη της επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων περιστατικών, μετά τη χρήση του Calquence στο πλαίσιο προηγούμενης ή συγχρησιμοποιούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ιατροί πρέπει να συμπεριλαμβάνουν στη διαφορική διάγνωση την PML σε ασθενείς με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση νευρολογικών, νοητικών ή συμπεριφορικών σημείων και συμπτωμάτων. Εάν πιθανολογείται η παρουσία PML, πρέπει να διενεργείται κατάλληλη διαγνωστική αξιολόγηση και η θεραπεία πρέπει να αναστέλλεται μέχρι τον αποκλεισμό της PML. Εάν υπάρχει οποιαδήποτε αμφιβολία, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη παραπομπής σε νευρολόγο, διενέργειας κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων για PML, όπως MRI, κατά προτίμηση με χρήση σκιαγραφικής ουσίας, ελέγχου του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) για DNA του ιού JC, και τακτικών νευρολογικών ελέγχων.

Να εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικής αγωγής σύμφωνα με τα πρότυπα περίθαλψης σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων. Να παρακολουθούνται οι ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να λαμβάνουν θεραπεία όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Κυτταροπενίες

Οφειλόμενες στη θεραπεία κυτταροπενίες 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού, συμπεριλαμβανομένων ουδετεροπενίας, αναιμίας και θρομβοπενίας, ανέκυψαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν Calquence ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη. Να παρακολουθείται το πλήρες αιμοδιάγραμμα όπως ενδείκνυται ιατρικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων δερματικών και μη-δερματικών καρκίνων, ανέκυψαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν Calquence ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη. Καρκίνοι δέρματος αναφέρθηκαν συχνά. Να παρακολουθούνται οι ασθενείς για εμφάνιση καρκίνων του δέρματος και να συνιστάται η προστασία από την έκθεση στον ήλιο (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3).

Κολπική μαρμαρυγή

Κολπική μαρμαρυγή/περυγισμός ανέκυψαν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν Calquence ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη. Να παρακολουθούνται για συμπτώματα (π.χ. αίσθημα παλμών, ζάλη, συγκοπή, θωρακικό άλγος, δύσπνοια) κολπικής μαρμαρυγής και κολπικού περυγισμού και να λαμβάνεται ΗΚΓ όπως ενδείκνυται ιατρικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.2). Σε ασθενείς, οι οποίοι αναπτύσσουν κολπική μαρμαρυγή κατά τη θεραπεία με Calquence, πρέπει να πραγματοποιηθεί διεξοδική αξιολόγηση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της αυστηρά ελεγχόμενης θεραπείας με αντιπηκτικά και εναλλακτικών επιλογών θεραπείας έναντι του Calquence.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A με το Calquence ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην ακαλαβρουτινίμη και, συνεπώς, σε υψηλότερο κίνδυνο για τοξικότητα. Αντίθετα, η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στην ακαλαβρουτινίμη και, συνεπώς, σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγεται. Εάν αυτοί οι αναστολείς θα χρησιμοποιηθούν βραχυπρόθεσμα (όπως τα φάρμακα κατά μολυσματικών παθήσεων για έως επτά ημέρες), η θεραπεία με το Calquence πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας, εάν χρησιμοποιείται ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται λόγω κινδύνου για έλλειψη αποτελεσματικότητας.

Το Calquence περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ακαλαβρουτινίμη και ο ενεργός μεταβολίτης της μεταβολίζονται κυρίως από το ένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4) και αμφότερες οι ουσίες είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP).

Δραστικές ουσίες που ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ακαλαβρουτινίμης στο πλάσμα

Αναστολείς των CYP3A/P-gp

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα των CYP3A/P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) (ιτρακοναζόλη 200 mg μια φορά την ημέρα για 5 ημέρες) αύξησε τη C_{max} και την AUC της ακαλαβρουτινίμης κατά 3,9 φορές και 5,0 φορές σε υγιή άτομα (N=17), αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς αναστολείς των CYP3A/P-gp πρέπει να αποφεύγεται. Εάν οι ισχυροί αναστολείς των CYP3A/P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, conivaptan, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη, ποζακοναζόλη, βορικοκοναζόλη) θα χρησιμοποιηθούν βραχυπρόθεσμα, η θεραπεία με το Calquence πρέπει να διακοπεί προσωρινά (βλ. παράγραφο 4.2).

Δραστικές ουσίες που ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ακαλαβρουτινίμης στο πλάσμα

Επαγωγείς του CYP3A

Η συγχορήγηση με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A (ριφαμπικίνη 600 mg μία φορά την ημέρα για 9 ημέρες) μείωσε τη C_{max} και την AUC της ακαλαβρουτινίμης κατά 68% και 77% σε υγιή άτομα (N=24), αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη) πρέπει να αποφεύγεται. Η ταυτόχρονη θεραπεία με St. John's wort (βαλσαμόχορτο), το οποίο ενδέχεται να μειώσει απρόβλεπτα τις συγκεντρώσεις της ακαλαβρουτινίμης στο πλάσμα, πρέπει να αποφεύγεται.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το γαστρικό οξύ

Η διαλυτότητα της ακαλαβρουτινίμης μειώνεται με την αύξηση του pH. Η συγχορήγηση της ακαλαβρουτινίμης με ένα αντιόξινο (1 g ανθρακικού ασβεστίου) μείωσε την AUC της ακαλαβρουτινίμης κατά 53% σε υγιή άτομα. Η συγχορήγηση με έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη 40 mg για 5 ημέρες) μείωσε την AUC της ακαλαβρουτινίμης κατά 43%.

Εάν απαιτείται θεραπεία με έναν παράγοντα μείωσης οξέος, να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης ενός αντιόξινου (π.χ. ανθρακικό ασβέστιο) ή ανταγωνιστή των H₂-υποδοχέων (π.χ. ρανιτιδίνη ή φαμοτιδίνη). Για χρήση με αντιόξινα, το διάστημα μεταξύ της λήψης των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2). Για ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων, το Calquence πρέπει να λαμβάνεται 2 ώρες πριν (ή 10 ώρες μετά) τη λήψη του ανταγωνιστή των H₂-υποδοχέων.

Λόγω της μακροχρόνιας επίδρασης των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, ο διαχωρισμός των δόσεων με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να μην εξαλείψει την αλληλεπίδραση με το Calquence και, ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Δραστικές ουσίες των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ενδέχεται να μεταβληθούν από το Calquence

Υποστρώματα του CYP3A

Με βάση *in vitro* δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ακαλαβρουτινίμη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 σε εντερικό επίπεδο και μπορεί να αυξήσει την έκθεση υποστρωμάτων του CYP3A4 ευαίσθητων στον μεταβολισμό μέσω του CYP3A στο έντερο. Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή, εάν η ακαλαβρουτινίμη συγχορηγείται με από στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. κυκλοσπορίνη, εργοταμίνη, πιμοζίδη).

Επίδραση της ακαλαβρουτινίμης σε υποστρώματα του CYP1A2

In vitro μελέτες δείχνουν ότι η ακαλαβρουτινίμη επάγει το CYP1A2. Η συγχορήγηση της ακαλαβρουτινίμης με υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη, καφεΐνη) ενδέχεται να μειώσει την έκθεσή τους.

Επιδράσεις της ακαλαβρουτινίμης και του ενεργού μεταβολίτη της, ACP-5862, στα συστήματα μεταφοράς φαρμακευτικών προϊόντων

Η ακαλαβρουτινίμη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε συγχωρηγούμενα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη) μέσω εντερικής αναστολής της BCRP (βλ. παράγραφο 5.2). Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα αλληλεπίδρασης στον γαστρεντερικό (GI) σωλήνα, τα από στόματος υποστρώματα της BCRP με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως η μεθοτρεξάτη, πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά την ακαλαβρουτινίμη.

Το ACP-5862 ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε συγχωρηγούμενα υποστρώματα της πρωτεΐνης εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών 1 (MATE1) (π.χ. μετφορμίνη) μέσω αναστολής της MATE1 (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα με βιοδιαθεσιμότητα εξαρτώμενη από τη MATE1 (π.χ. μετφορμίνη) πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μεταβληθείσας ανεκτικότητας, ως αποτέλεσμα αυξημένης έκθεσης στη συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, κατά τη διάρκεια της λήψης του Calquence.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται να αποφύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν το Calquence.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ακαλαβρουτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Με βάση τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα, ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος για το έμβryo από την έκθεση σε ακαλαβρουτινίμη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε δυστοκία (δύσκολος ή παρατεταμένος τοκετός) και η χορήγηση σε εγκύους αρουραίους συσχετίστηκε με μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Calquence δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ακαλαβρουτινίμη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ακαλαβρουτινίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ακαλαβρουτινίμης στο θηλάζον παιδί ή την παραγωγή γάλακτος. Η ακαλαβρουτινίμη και ο ενεργός μεταβολίτης της ήταν παρόντα στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνιστάται στις μητέρες που θηλάζουν να μην θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Calquence και για 2 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Calquence στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε μια μη κλινική μελέτη της ακαλαβρουτινίμης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις στις παραμέτρους γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Calquence δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακαλαβρουτινίμη, έχει αναφερθεί κόπωση και ζάλη και οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν ή να χρησιμοποιούν μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Από τους 1.040 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Calquence, οι πιο συχνές ($\geq 20\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς ήταν λοίμωξη (66,7%), κεφαλαλγία (37,8%), διάρροια (36,7%), μώλωπες (34,1%), μυοσκελετικός πόνος (33,1%), ναυτία (21,7%), κόπωση (21,3%), βήχας (21%) και εξάνθημα (20,3%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 5\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν λοίμωξη (17,6%), λευκοπενία (14,3%), ουδετεροπενία (14,2%) και αναιμία (7,8%).

Από τους 223 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Calquence, οι πιο συχνές ($\geq 20\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς ήταν λοίμωξη (74%), μυοσκελετικός πόνος (44,8%), διάρροια (43,9%), κεφαλαλγία (43%), λευκοπενία (31,8%), ουδετεροπενία (31,8%), βήχας (30,5%), κόπωση (30,5%), αρθραλγία (26,9%), ναυτία (26,9%), ζάλη (23,8%) και δυσκοιλιότητα (20,2%). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ($\geq 5\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 ήταν λευκοπενία (30%), ουδετεροπενία (30%), λοίμωξη (21,5%), θρομβοπενία (9%) και αναιμία (5,8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕ) ταυτοποιήθηκαν σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν Calquence ως θεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Calquence στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων ήταν 26,2 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) στο MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου ταξινομούνται κατά συχνότητα, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες πρώτες. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου ορίζεται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($> 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου* των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες υπό μονοθεραπεία με ακαλαβρουτινίμη (n=1.040)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Συνολική Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE [†]
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές (22%)	0,8%
	Κολπίτιδα	Πολύ συχνές (10,7%)	0,3%
	Πνευμονία	Συχνές (8,7%)	5,1%
	Ουρολοίμωξη	Συχνές (8,5%)	1,5%
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές (7,4%)	0%
	Βρογχίτιδα	Συχνές (7,6%)	0,3%
	Λοιμώξεις από ιό του έρπητα [†]	Συχνές (5,9%)	0,7%
	Λοιμώξεις από ασπέργιλλο [†]	Όχι συχνές (0,5%)	0,4%
	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β	Όχι συχνές (0,1%)	0,1%

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	Δεύτερη Πρωτοπαθής Κακοήθεια [†]	Πολύ συχνές (12,2%)	4,1%
	Μη-μελανωματική κακοήθεια δέρματος [†]	Συχνές (6,6%)	0,5%
	Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια εξαιρουμένου του μη-μελανωματικού καρκίνου δέρματος [†]	Συχνές (6,5%)	3,8%
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία [†]	Πολύ συχνές (15,7%)	14,2%
	Αναιμία [†]	Πολύ συχνές (13,8%)	7,8%
	Θρομβοπενία [†]	Συχνές (8,9%)	4,8%
	Λεμφοκυττάρωση	Όχι συχνές (0,3%)	0,2%
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σύνδρομο λύσης όγκου [±]	Όχι συχνές (0,5%)	0,4%
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές (37,8%)	1,1%
	Ζάλη	Πολύ συχνές (13,4%)	0,2%
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή/Πτερυγισμός [†]	Συχνές (4,4%)	1,3%
Αγγειακές διαταραχές	Μώλωπας [†]	Πολύ συχνές (34,1%)	0%
	Μώλωπας	Πολύ συχνές (21,7%)	0%
	Πετέχειες	Πολύ συχνές (10,7%)	0%
	Εκχυμώσεις	Συχνές (6,3%)	0%
	Αιμορραγία/αιμάτωμα [†]	Πολύ συχνές (12,6%)	1,8%
Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Συχνές (2,3%)	0,6%	
Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Συχνές (1%)	0,5%	
Επίσταξη	Συχνές (7%)	0,3%	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές (36,7%)	2,6%
	Ναυτία	Πολύ συχνές (21,7%)	1,2%
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (14,5%)	0,1%
	Έμετος	Πολύ συχνές (13,3%)	0,9%
	Κοιλιακό άλγος [†]	Πολύ συχνές (12,5%)	1%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [†]	Πολύ συχνές (20,3%)	0,6%
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός Πόνος [†]	Πολύ συχνές (33,1%)	1,5%
	Αρθραλγία	Πολύ συχνές (19,1%)	0,7%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές (21,3%)	1,7%
	Εξασθένιση	Συχνές (5,3%)	0,8%
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη [§]	Πολύ συχνές (42,6%)	10,1%
	Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος [§]	Πολύ συχνές (41,8%)	20,7%

Παρακλινικές εξετάσεις[¶] (Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων)	Αιμοπετάλια μειωμένα [§]	Πολύ συχνές (31,1%)	6,9%
---	-----------------------------------	---------------------	------

* Σύμφωνα με την έκδοση 4.03 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI).

[†] Περιλαμβάνει πολλαπλούς όρους Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκου.

[±] Παρατηρήθηκε μια περίπτωση φαρμακοεπαγόμενου Συνδρόμου Λύσης Όγκου στο σκέλος της ακαλαβρουτινίμης στη Μελέτη ASCEND.

[§] Αντιπροσωπεύει την επίπτωση των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

[¶] Αναγράφεται ως τιμές βαθμού κατά CTCAE.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου* των ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες υπό θεραπεία συνδυασμού με ακαλαβρουτινίμη (n=223)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA	Όρος MedDRA	Συνολική Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί κατά CTCAE)	Συχνότητα Βαθμού ≥ 3 κατά CTCAE [†]
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές (31,4%)	1,8%
	Κολπίτιδα	Πολύ συχνές (15,2%)	0,4%
	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πολύ συχνές (13,5%)	0,4%
	Ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές (13%)	0,9%
	Πνευμονία	Πολύ συχνές (10,8%)	5,4%
	Βρογχίτιδα	Συχνές (9,9%)	0%
	Λοιμώξεις από ιό του έρπητα [†]	Συχνές (6,7%)	1,3%
	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια	Όχι συχνές (0,4%)	0,4%
	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β	Όχι συχνές (0,9%)	0,1%
	Λοιμώξεις από ασπέργιλλο [†]	Πολύ σπάνιες (0%)	0%
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια [†]	Πολύ συχνές (13%)	4,0%
	Μη-μελανωματική κακοήθεια δέρματος [†]	Συχνές (7,6%)	0,4%
	Δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια εξαιρουμένου του μη-μελανωματικού καρκίνου δέρματος [†]	Συχνές (6,3%)	3,6%
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία [†]	Πολύ συχνές (31,8%)	30%
	Θρομβοπενία [†]	Πολύ συχνές (13,9%)	9%
	Αναιμία [†]	Πολύ συχνές (11,7%)	5,8%
	Λεμφοκυττάρωση	Όχι συχνές (0,4%)	0,4%
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σύνδρομο λύσης όγκου [±]	Όχι συχνές (1,8%)	1,3%

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές (43%)	0,9%
	Ζάλη	Πολύ συχνές (23,8%)	0%
Καρδιακές διαταραχές	Κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμός [†]	Συχνές (3,1%)	0,9%
Αγγειακές διαταραχές	Μώλωπας [†]	Πολύ συχνές (38,6%)	0%
	Μώλωπας	Πολύ συχνές (27,4%)	0%
	Πετέχειες	Πολύ συχνές (11,2%)	0%
	Εκχυμώσεις	Συχνές (3,1%)	0%
	Αιμορραγία/αιμάτωμα [†]	Πολύ συχνές (17,5%)	1,3%
	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα Ενδοκρανιακή αιμορραγία	Συχνές (3,6%) Όχι συχνές (0,9%)	0,9% 0%
	Επίσταξη	Συχνές (8,5%)	0%
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές (43,9%)	4,5%
	Ναυτία	Πολύ συχνές (26,9%)	0%
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές (20,2%)	0%
	Εμετος	Πολύ συχνές (19,3%)	0,9%
	Κοιλιακό άλγος [†]	Πολύ συχνές (14,8%)	1,3%
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [†]	Πολύ συχνές (30,9%)	1,8%
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετικός πόνος [†]	Πολύ συχνές (44,8%)	2,2%
	Αρθραλγία	Πολύ συχνές (26,9%)	1,3%
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πολύ συχνές (30,5%)	1,8%
	Εξασθένιση	Συχνές (7,6%)	0,4%
Παρακλινικές εξετάσεις[¶] (Ευρήματα βασισμένα σε αποτελέσματα εξετάσεων)	Απόλυτος αριθμός ουδετεροφύλων μειωμένος [§]	Πολύ συχνές (57,4%)	35%
	Αιμοπετάλια μειωμένα [§]	Πολύ συχνές (46,2%)	10,8%
	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη [§]	Πολύ συχνές (43,9%)	9%

*Σύμφωνα με την έκδοση 4.03 των Συνήθων Κριτηρίων Ορολογίας Ανεπιθύμητων Συμβάντων (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI).

[†]Περιλαμβάνει πολλαπλούς όρους Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκου.

[‡]Παρατηρήθηκε μια περίπτωση φαρμακοεπαγόμενου Συνδρόμου Λύσης Όγκου στο σκέλος της ακαλαβρουτινίμης στη Μελέτη ASCEND.

[§]Αντιπροσωπεύει την επίπτωση των εργαστηριακών ευρημάτων, όχι των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών.

[¶]Αναγράφεται ως τιμές βαθμού κατά CTCAE.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διακοπή και μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Από τους 1.040 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Calquence, μόνιμη διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 9,3% των ασθενών. Αυτές οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν πνευμονία, θρομβοπενία και διάρροια. Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν στο 4,2% των ασθενών. Αυτές οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β, σηψαιμία και διάρροια.

Από τους 223 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με Calquence, μόνιμη διακοπή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε στο 10,8% των ασθενών. Αυτές οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν πνευμονία, θρομβοπενία και διάρροια. Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν στο 6,7% των ασθενών. Αυτές οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν ουδετεροπενία, διάρροια και έμετο.

Ηλικιωμένοι

Από τους 1.040 ασθενείς σε κλινικές μελέτες του Calquence ως μονοθεραπεία, το 41% ήταν άνω των 65 ετών και κάτω των 75 ετών και το 22% ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών \geq 65 ετών και νεότερων.

Από τους 223 ασθενείς σε κλινικές μελέτες του Calquence σε συνδυασμό με ομπινουτουζουμάμπη, το 47% ήταν άνω των 65 ετών και κάτω των 75 ετών και το 26% ήταν 75 ετών και άνω. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών \geq 65 ετών και νεότερων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία της ακαλαβρουτινίμης και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να γίνεται έναρξη της κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE51.

Μηχανισμός δράσης

Η ακαλαβρουτινίμη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Η BTK είναι ένα μόριο σηματοδότησης του αντιγονικού υποδοχέα των Β-κυττάρων (BCR) και των μονοπατιών των υποδοχέων κυτταροκινών. Στα Β-κύτταρα, η σηματοδότηση από τη BTK οδηγεί στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων και απαιτείται για την κυτταρική προσκόλληση, κυκλοφορία και χημειοταξία.

Η ακαλαβρουτινίμη και ο ενεργός μεταβολίτης της, το ACP-5862, σχηματίζουν έναν ομοιοπολικό δεσμό με ένα υπόλειμμα της κυστεΐνης στο ενεργό σημείο BTK, οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη απενεργοποίηση της BTK με ελάχιστες αλληλεπιδράσεις εκτός στόχου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με κακοήθειες B-κυττάρων, στους οποίους χορηγήθηκε δόση ακαλαβρουτινίμης 100 mg δύο φορές την ημέρα, το διάμεσο ποσοστό των δεσμευμένων υποδοχέων BTK στη σταθεροποιημένη κατάσταση $\geq 95\%$ στο περιφερικό αίμα διατηρήθηκε για 12 ώρες, με αποτέλεσμα την απενεργοποίηση της BTK καθόλο το διάστημα χορήγησης της συνιστώμενης δόσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της ακαλαβρουτινίμης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε 46 υγιείς άνδρες και γυναίκες σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή εκτεταμένη μελέτη του QT με εικονικό φάρμακο και θετικά δείγματα ελέγχου. Στην υπερθεραπευτική δόση, 4 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση, το Calquence δεν παρέτεινε το διάστημα QT/QTc σε κανένα κλινικά σημαντικό βαθμό (π.χ. μεγαλύτερο από ή ίσο με 10 ms) (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.3).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενος θεραπεία για ΧΛΛ

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Calquence στη ΧΛΛ, για την οποία δεν είχε ληφθεί προηγούμενη θεραπεία, αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη Φάσης 3 (ELEVATE-TN) 535 ασθενών. Οι ασθενείς έλαβαν Calquence συν ομπινουτουζουμάμη, μονοθεραπεία Calquence ή ομπινουτουζουμάμη συν χλωραμβουκίλη. Στη μελέτη ELEVATE-TN συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, ή μεταξύ 18 και 65 ετών με συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις, το 27,9% των ασθενών είχαν CrCl < 60 ml/min. Από τους ασθενείς που ήταν < 65 ετών, το 16,1% είχε διάμεση Αθροιστική Βαθμολογία Αξιολόγησης Ασθένειας για Γηριατρικούς Ασθενείς (CIRS-G) 8. Η μελέτη επέτρεπε στους ασθενείς να λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς που έρχιζαν αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη ή ισοδύναμους ανταγωνιστές της βιταμίνης K αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 σε 3 σκέλη για να λάβουν:

- Calquence συν ομπινουτουζουμάμη (Calquence+G): Το Calquence 100 mg χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα ξεκινώντας από τον Κύκλο 1 Ημέρα 1 μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η ομπινουτουζουμάμη χορηγήθηκε ξεκινώντας από τον Κύκλο 2 Ημέρα 1 για μέγιστο 6 κύκλους θεραπείας. Η ομπινουτουζουμάμη 1.000 mg χορηγήθηκε τις Ημέρες 1 και 2 (100 mg την Ημέρα 1 και 900 mg την Ημέρα 2), 8 και 15 του Κύκλου 2, ακολουθούμενη από 1.000 mg την Ημέρα 1 των Κύκλων 3 έως 7. Κάθε κύκλος διαρκούσε 28 ημέρες.
- Μονοθεραπεία Calquence: Το Calquence 100 mg χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.
- Ομπινουτουζουμάμη συν χλωραμβουκίλη (GClb): Η ομπινουτουζουμάμη και η χλωραμβουκίλη χορηγήθηκαν για έως 6 κύκλους θεραπείας. Η ομπινουτουζουμάμη 1.000 mg χορηγήθηκε τις Ημέρες 1 και 2 (100 mg την Ημέρα 1 και 900 mg την Ημέρα 2), 8 και 15 του Κύκλου 1 ακολουθούμενη από 1.000 mg την Ημέρα 1 των Κύκλων 2 έως 6. Η χλωραμβουκίλη 0,5 mg/kg χορηγήθηκε τις Ημέρες 1 και 15 των Κύκλων 1 έως 6. Κάθε κύκλος διαρκούσε 28 ημέρες.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση την κατάσταση μετάλλαξης έλλειψης του 17p (παρουσία έναντι απουσίας), την κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG (0 ή 1 έναντι 2) και τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική και Δυτική Ευρώπη έναντι άλλης). Μετά την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, 45 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος GClb διασταυρώθηκαν για να λάβουν μονοθεραπεία Calquence. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών (ELEVATE-TN) που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ κατά την αρχική εκτίμηση

Χαρακτηριστικό	Calquence συν ομπινουτουζουμ άμπη N=179	Μονοθεραπεία Calquence N=179	Ομπινουτουζουμ άμπη συν χλωραμβουκίλη N=177
Ηλικία, έτη, διάμεση (εύρος)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Άρρενες, %	62	62	59,9
Καυκάσιοι, %	91,6	95	93,2
Κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG 0-1, %	94,4	92,2	94,4
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση (μήνες)	30,5	24,4	30,7
Ογκώδης νόσος με όζους ≥ 5 cm, %	25,7	38	31,1
Κυτταρογενετική/Κατηγορία φθορίζοντος <i>in situ</i> υβριδισμού (FISH), %			
έλλειψη 17p	9,5	8,9	9
έλλειψη 11q	17,3	17,3	18,6
μετάλλαξη TP53	11,7	10,6	11,9
μη μεταλλαγμένη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGHV)	57,5	66,5	65,5
Σύνθετος καρύοτυπος (≥ 3 ανωμαλίες)	16,2	17,3	18,1
Στάδιο κατά Rai, %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (PFS) του σκέλους Calquence+G έναντι του σκέλους GClb, όπως εκτιμήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Εξέτασης (IRC), σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (IWCLL) του 2008, με ενσωμάτωση της διευκρίνισης για τη λεμφοκυττάρωση που σχετίζεται με τη θεραπεία (Cheson 2012). Με διάμεση παρακολούθηση 28,3 μηνών, η PFS μέσω IRC κατέδειξε 90% στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία για ΧΛΛ στο σκέλος Calquence+G σε σύγκριση με το σκέλος του GClb. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σύμφωνα με Εκτιμήσεις IRC (ELEVATE-TN) σε ασθενείς με ΧΛΛ

	Calquence συν ομπινουτουζουμ άμπη N=179	Μονοθεραπεία Calquence N=179	Ομπινουτουζουμ άμπη συν χλωραμβουκίλη N=177
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου*			
Αριθμός συμβάντων (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Συμβάντα θανάτου (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Διάμεση διάρκεια (95% CI), μήνες	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95% CI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-

P-τιμή	< 0,0001	< 0,0001	-
Εκτίμηση στους 24 μήνες, % (95% CI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Συνολική Επιβίωση^α			
Συμβάντα θανάτου (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Βέλτιστο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης* (CR + CRi + nPR + PR)			
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-τιμή	< 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)

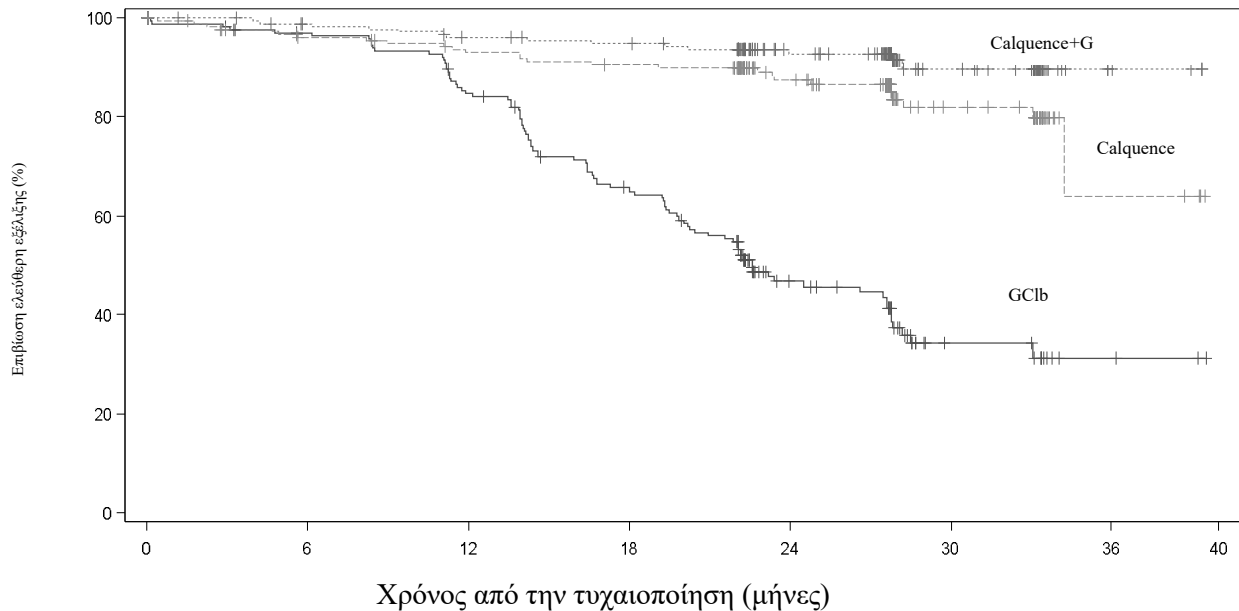
CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, NR=δεν επετεύχθη, CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi= πλήρης ανταπόκριση με μη πλήρη αποκατάσταση αιμοδιαγράμματος, nPR=λεμφαδενική μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση,

*Σύμφωνα με εκτίμηση IRC

[†]Με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο Αναλογικών Κινδύνων του Cox

^α Η διάμεση OS δεν επετεύχθη για αμφότερα τα σκέλη.

Εικόνα 1. Καμπύλη Kaplan-Meier της εκτιμώμενης μέσω IRC PFS (ELEVATE-TN) σε ασθενείς με ΧΛΛ (Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας ITT)



Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο														
Μήνας	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Τα αποτελέσματα της PFS για το Calquence με ή χωρίς ομπινουτουζουμάμπη ήταν συνεπή μεταξύ των υποομάδων, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου. Στον πληθυσμό ΧΛΛ υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p, έλλειψη 11q, μετάλλαξη TP53 ή μη μεταλλαγμένη IGHV), οι

HRs της PFS του Calquence με ή χωρίς ομπινουτουζουμάμπη έναντι ομπινουτουζουμάμπης συν χλωραμβουκίλης ήταν 0,08 [95% CI (0,04, 0,15)] και 0,13 [95% CI (0,08, 0,21)], αντίστοιχα.

Πίνακας 7. Ανάλυση υποομάδας της PFS (Μελέτη ELEVATE-TN)

	Μονοθεραπεία Calquence			Calquence+G		
	N	Αναλογία Κινδύνου	95% CI	N	Αναλογία Κινδύνου	95% CI
Όλα τα άτομα	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Έλλειψη 17P						
Ναι	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Όχι	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
Μετάλλαξη TP53						
Ναι	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Όχι	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Έλλειψη 17P ή/και μετάλλαξη TP53						
Ναι	23	0,10	(0,03, 0,34)	25	(0,03, 0,34)	(0,09, 0,48)
Όχι	156	0,10	(0,05, 0,18)	154	(0,05, 0,18)	(0,21, 0,61)
ΜετάλλαξηIGHV						
Μεταλλαγμένη	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Μη μεταλλαγμένη	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Έλλειψη 11q						
Ναι	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Όχι	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Σύνθετος Καρύοτυπος						
Ναι	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Όχι	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Ασθενείς με ΧΛΛ οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη θεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Calquence στην υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη φάσης 3 (ASCEND) 310 ασθενών, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία που δεν περιλάμβανε αναστολείς BCL-2 ή αναστολείς υποδοχέων Β-κυττάρων. Οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με Calquence ή την επιλογή του ερευνητή είτε idelalisib συν ριτουξιμάμπη είτε βενδαμουστίνη συν ριτουξιμάμπη. Η μελέτη επέτρεπε στους ασθενείς να λαμβάνουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες. Οι ασθενείς που έχριζαν αντιπηκτικής αγωγής με βαρφαρίνη ή ισοδύναμους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν:

- Calquence 100 mg δύο φορές την ημέρα μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα ή
- Επιλογή του ερευνητή:
 - Idelalisib 150 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη 375 mg/m² ενδοφλέβια (IV) την Ημέρα 1 του πρώτου κύκλου, ακολουθούμενη από 500 mg/m²

- ενδοφλέβια (IV) κάθε δύο εβδομάδες για 4 δόσεις, στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες για 3 δόσεις για ένα σύνολο 8 εγχύσεων
- Βενδαμουστίνη 70 mg/m² (Ημέρα 1 και 2 κάθε κύκλου 28-ημερών) σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη (375 mg/m²/500 mg/m²) την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 28-ημερών για έως 6 κύκλους θεραπείας

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν με βάση την κατάσταση μετάλλαξης έλλειψης του 17p (παρουσία έναντι απουσίας), την κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG (0 ή 1 έναντι 2) και τον αριθμό προηγούμενων θεραπειών (1 έως 3 έναντι ≥ 4). Μετά την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, 35 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην επιλογή του ερευνητή, είτε idelalisib συν ριτουξιμάμπη είτε βενδαμουστίνη συν ριτουξιμάμπη, διασταυρώθηκαν για να λάβουν Calquence. Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού της μελέτης κατά την αρχική εκτίμηση.

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση (ASCEND) σε ασθενείς με ΧΛΛ

Χαρακτηριστικό	Μονοθεραπεία Calquence N=155	Επιλογή του ερευνητή idelalisib συν ριτουξιμάμπη ή βενδαμουστίνη συν ριτουξιμάμπη N=155
Ηλικία, έτη, διάμεση (εύρος)	68 (32-89)	67 (34-90)
Άρρενες, %	69,7	64,5
Καυκάσιοι, %	93,5	91,0
Κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG, %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση (μήνες)	85,3	79,0
Ογκώδης νόσος με όζους ≥ 5 cm, %	49,0	48,4
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών ΧΛΛ (εύρος)	1 (1-8)	2 (1-10)
Αριθμός προηγούμενων θεραπειών ΧΛΛ, %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Κυτταρογενετική/Κατηγορία φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH)		
έλλειψη 17p	18,1	13,5
έλλειψη 11q	25,2	28,4
μετάλλαξη TP53	25,2	21,9
Μη μεταλλαγμένη μεταβλητή περιοχή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGHV)	76,1	80,6
Σύνθετος καρύοτυπος (≥ 3 ανωμαλίες)	32,3	29,7
Στάδιο κατά 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

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (PFS), όπως εκτιμήθηκε από επιτροπή IRC, σύμφωνα με τα κριτήρια IWCLL 2008 με ενσωμάτωση της διευκρίνισης για τη λεμφοκυττάρωση που σχετίζεται με τη θεραπεία (Cheson 2012). Με διάμεση παρακολούθηση 16,1 μηνών, η PFS κατέδειξε 69% στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου ή εξέλιξης για τους ασθενείς στο σκέλος του Calquence. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.

Πίνακας 9. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σύμφωνα με Εκτιμήσεις IRC (ASCEND) σε ασθενείς με ΧΛΛ

	Μονοθεραπεία Calquence N=155	Επιλογή του ερευνητή idelalisib συν ριτουξιμάμπη ή βενδαμουστίνη συν ριτουξιμάμπη N=155
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου*		
Αριθμός συμβάντων (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Συμβάντα θανάτου (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Διάμεση διάρκεια (95% CI), μήνες	NR	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95% CI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-τιμή	< 0,0001	
Εκτίμηση στους 15 μήνες, % (95% CI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Συνολική επιβίωση^α		
Συμβάντα θανάτου (%)	15 (9,7)	18(11,6)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Βέλτιστο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης* (CR + CRi + nPR + PR)**		
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-τιμή	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)		
Διάμεση διάρκεια (95% CI), μήνες	NR	13,6 (11,9, NR)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, NR=δεν επετεύχθη, CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi=πλήρης ανταπόκριση με μη πλήρη αποκατάσταση του αιμοδιαγράμματος, nPR=οζώδης μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, PD=προϊούσα νόσος

* Σύμφωνα με εκτίμηση IRC

^α Η διάμεση OS δεν επετεύχθη για αμφότερα τα σκέλη. P<0,6089 για τη OS.

**CRi και nPR έχουν τιμές 0.

[†]Με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο Αναλογικών Κινδύνων του Cox

Με μακροπρόθεσμα δεδομένα, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 22,1 μήνες για το Calquence και 21,9 μήνες για IR (Idelalisib Ριτουξιμάμπη)/BR (Βενδαμουστίνη Ριτουξιμάμπη). Η διάμεση PFS δεν επιτεύχθηκε για το Calquence και ήταν 16,8 μήνες για IR/BR. Η αναλογία κινδύνου της PFS σύμφωνα με εκτίμηση INV (ερευνητή) του Calquence σε σύγκριση με IR/BR ήταν 0,27 [95% CI, 0,18 έως 0,40], αντιπροσωπεύοντας 73% μείωση στον κίνδυνο θανάτου ή εξέλιξης για τους ασθενείς στο σκέλος του Calquence. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τις Εκτιμήσεις του Ερευνητή (INV) παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας μακροπρόθεσμης παρακολούθησης σύμφωνα με εκτιμήσεις INV (ASCEND) σε ασθενείς με ΧΛΛ

	Μονοθεραπεία Calquence N=155	Επιλογή του ερευνητή idelalisib συν ριτουξιμάμπη ή βενδαμουστίνη συν ριτουξιμάμπη N=155
Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου*		
Αριθμός συμβάντων (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Συμβάντα θανάτου (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Διάμεση διάρκεια (95% CI), μήνες	NR	16,8 (14,1, 22,4)
HR [†] (95% CI)	0,27 (0,18, 0,40)	
Εκτίμηση στους 21 μήνες, % (95% CI)	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
Συνολική επιβίωση^α		
Συμβάντα θανάτου (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) [†]	0,78 (0,44, 1,40)	-
Βέλτιστο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης* (CR + CRi + nPR + PR)**		
Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης, n (%)	124 (80)	130 (83,9)
(95% CI)	(73, 85,5)	(77,3, 88,8)
P-τιμή	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Διάρκεια της Ανταπόκρισης (DoR)		
Διάμεση διάρκεια (95% CI), μήνες	NR	18 (11,9, 19,8)

CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HR=αναλογία κινδύνου, NR=δεν επετεύχθη, CR=πλήρης ανταπόκριση, CRi=πλήρης ανταπόκριση με μη πλήρη αποκατάσταση του αιμοδιαγράμματος, nPR=οζώδης μερική ανταπόκριση, PR=μερική ανταπόκριση, PD=προϊούσα νόσος

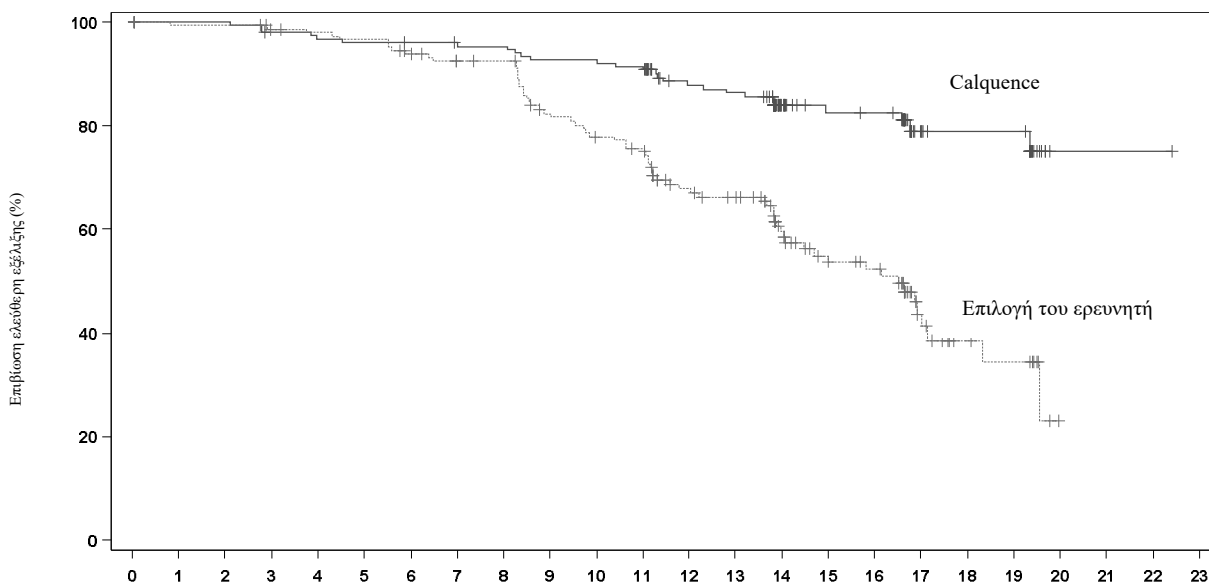
* Σύμφωνα με εκτίμηση INV

^α Η διάμεση OS δεν επετεύχθη για αμφότερα τα σκέλη P<0,4094 για τη OS.

**CRi και nPR έχουν τιμές 2 και 5.

[†]Με βάση το στρωματοποιημένο μοντέλο Αναλογικών Κινδύνων του Cox

Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier της εκτιμώμενης μέσω IRC PFS (ASCEND) σε ασθενείς με ΧΑΛ (Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας ΙΤΤ)



Χρόνος από την τυχαιοποίηση (μήνες)

Μήνας	Αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο																							
	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
Επιλογή του Ερευνητή	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Τα αποτελέσματα της PFS για το Calquence ήταν συνεπή μεταξύ των υποομάδων, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου. Στον πληθυσμό ΧΑΛ υψηλού κινδύνου (έλλειψη 17p, έλλειψη 11q, μετάλλαξη TP53 και μη μεταλλαγμένη IGHV), η HR της PFS ήταν 0,25 [95% CI (0,16, 0,38)].

Πίνακας 11. Ανάλυση υποομάδας της PFS (Μελέτη ASCEND)

	Μονοθεραπεία Calquence		
	N	Αναλογία Κινδύνου	95% CI
Όλα τα άτομα	155	0,27	(0,18, 0,40)
Έλλειψη 17P			
Ναι	28	0,18	(0,07, 0,43)
Όχι	127	0,30	(0,19, 0,47)
Μετάλλαξη TP53			
Ναι	39	0,17	(0,08, 0,37)
Όχι	113	0,33	(0,21, 0,52)
Έλλειψη 17P ή μετάλλαξη TP53			
Ναι	45	0,16	(0,08, 0,34)
Όχι	108	0,34	(0,22, 0,55)
Μετάλλαξη IGHV			
Μεταλλαγμένη	33	0,30	(0,12, 0,76)
Μη μεταλλαγμένη	118	0,28	(0,18, 0,43)
Έλλειψη 11q			
Ναι	39	0,35	(0,16, 0,75)
Όχι	116	0,26	(0,16, 0,41)
Σύνθετος Καρυότυπος			
Ναι	50	0,28	(0,15, 0,53)
Όχι	97	0,25	(0,15, 0,44)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Calquence σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΧΛΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) της ακαλαβρουτινίμης και του ενεργού μεταβολίτη της, ACP-5862, μελετήθηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με κακοήθειες Β-κυττάρων. Η ακαλαβρουτινίμη επιδεινώνει αναλογικότητα με τη δόση και τόσο η ακαλαβρουτινίμη όσο και το ACP-5862 επιδεικνύουν σχεδόν γραμμική φαρμακοκινητική σε εύρος δόσεων από 75 έως 250 mg. Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση πληθυσμού υποδηλώνει ότι η φαρμακοκινητική της ακαλαβρουτινίμης και του ACP-5862 είναι παρόμοια σε ασθενείς με διαφορετικές κακοήθειες Β-κυττάρων. Στη συνιστώμενη δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με κακοήθειες Β-κυττάρων (συμπεριλαμβανομένης της ΧΛΛ), η γεωμετρική μέση ημερήσια επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος με τον χρόνο στη σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC_{24h}) και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) για την ακαλαβρουτινίμη ήταν 1.679 ng•h/ml και 438 ng/ml, αντίστοιχα, και για το ACP-5862 ήταν 4.166 ng•h/ml και 446 ng/ml, αντίστοιχα.

Απορρόφηση

Ο χρόνος έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (T_{max}) ήταν 0,5-1,5 ώρες για την ακαλαβρουτινίμη και 1,0 ώρα για το ACP-5862. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του Calquence ήταν 25%.

Επίδραση της τροφής στην ακαλαβρουτινίμη

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση εφάπαξ δόσης ακαλαβρουτινίμης 75 mg με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλών θερμίδων (περίπου 918 θερμίδες, 59 γραμμάρια υδατάνθρακες, 59 γραμμάρια λίπους και 39 γραμμάρια πρωτεΐνης) δεν επηρέασε τη μέση AUC σε σύγκριση με τη χορήγηση δόσης υπό συνθήκες νηστείας. Η C_{max} που προέκυψε μειώθηκε κατά 69% και ο T_{max} καθυστέρησε 1-2 ώρες.

Κατανομή

Η αναστρέψιμη σύνδεση με την πρωτεΐνη ανθρώπινου πλάσματος ήταν 99,4% για την ακαλαβρουτινίμη και 98,8% για το ACP-5862. Ο *in vitro* μέσος λόγος αίματος προς πλάσμα ήταν 0,8 για την ακαλαβρουτινίμη και 0,7 για το ACP-5862. Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) ήταν περίπου 34 l για την ακαλαβρουτινίμη.

Βιομετασχηματισμός/Μεταβολισμός

In vitro, η ακαλαβρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από ένζυμα του CYP3A, και, σε ένα μικρό βαθμό, από τη σύζευξη με γλουταθειόνη και την υδρόλυση αμιδίου. Το ACP-5862 ταυτοποιήθηκε ως ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα, ο οποίος μεταβολίστηκε περαιτέρω κυρίως με οξείδωση που διαμεσολαβείται από το CYP3A, με γεωμετρική μέση έκθεση (AUC) που ήταν περίπου 2 έως 3 φορές υψηλότερη από την έκθεση της ακαλαβρουτινίμης. Το ACP-5862 είναι περίπου 50% λιγότερο δραστικό από την ακαλαβρουτινίμη σε σχέση με την αναστολή της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK).

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η ακαλαβρουτινίμη δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ή UGT2B7 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις και είναι απίθανο να επηρεάσει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των κυτοχρωμάτων (CYPs).

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι το ACP-5862 δεν αναστέλλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 ή UGT2B7 σε κλινικά σημαντικές

συγκεντρώσεις και είναι απίθανο να επηρεάσει την κάθαρση των υποστρωμάτων αυτών των κυτοχρωμάτων (CYPs).

Αλληλεπιδράσεις με μεταφορικές πρωτεΐνες

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η ακαλαβρουτινίμη και το ACP-5862 είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της BCRP. Ωστόσο, η συγχορήγηση με αναστολείς BCRP είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Η συγχορήγηση με έναν αναστολέα OATP1B1/1B3 (ριφαμπίνη 600 mg, εφάπαξ δόση) οδήγησε σε αύξηση της C_{max} και της AUC της ακαλαβρουτινίμης κατά 1,2 φορές και 1,4 φορές (N=24, υγιή άτομα), αντίστοιχα, το οποίο δεν είναι κλινικά σημαντικό.

Η ακαλαβρουτινίμη και το ACP-5862 δεν αναστέλλουν τα P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 και MATE2-K σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Η ακαλαβρουτινίμη ενδέχεται να αναστέλλει τη BCRP του εντέρου, ενώ το ACP-5862 ενδέχεται να αναστέλλει τη MATE1 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 4.5). Η ακαλαβρουτινίμη δεν αναστέλλει τη MATE1, ενώ το ACP-5862 δεν αναστέλλει τη BCRP σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αποβολή

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση ακαλαβρουτινίμης 100 mg, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) της ακαλαβρουτινίμης ήταν 1 έως 2 ώρες. Ο $t_{1/2}$ του ενεργού μεταβολίτη, ACP-5862, ήταν περίπου 7 ώρες.

Η μέση φαινόμενη από στόματος κάθαρση (CL/F) ήταν 134 l/hr για την ακαλαβρουτινίμη και 22 l/hr για το ACP-5862 σε ασθενείς με κακοήθειες των B-κυττάρων.

Μετά από τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης [^{14}C]-ακαλαβρουτινίμης 100 mg σε υγιή άτομα, το 84% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 12% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα, με λιγότερο από το 2% της δόσης να απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ακαλαβρουτινίμη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία (> 18 ετών), το φύλο, η φυλή (Καυκάσια, Αφρικανική, Αμερικανική) και το σωματικό βάρος δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ακαλαβρουτινίμης και του ενεργού μεταβολίτη της, ACP-5862.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν πραγματοποιήθηκαν φαρμακοκινητικές μελέτες με Calquence σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ακαλαβρουτινίμη υφίσταται ελάχιστη νεφρική αποβολή. Δεν έχει διεξαχθεί φαρμακοκινητική μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική σε 408 άτομα με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μεταξύ 60 και 89 ml/min/1,73m² όπως εκτιμάται από την εξίσωση MDRD), 109 άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μεταξύ 30 και 59 ml/min/1,73m²) σε σχέση με 192 άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR μεγαλύτερος από ή ίσος με 90 ml/min/1,73m²). Η φαρμακοκινητική της ακαλαβρουτινίμης δεν έχει προσδιοριστεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR μικρότερος από 29 ml/min/1,73m²) ή νεφρική δυσλειτουργία που απαιτεί διύλιση. Οι ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης μεγαλύτερα από 2,5 φορές το θεσπισμένο ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ακαλαβρουτινίμη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Σε ειδικές μελέτες ηπατικής δυσλειτουργίας (HI), σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=6), η έκθεση στην ακαλαβρουτινίμη (AUC) αυξήθηκε κατά 1,9 φορές, 1,5 φορές και 5,3 φορές σε άτομα με ήπια (n=6) (Child-Pugh A), μέτρια (n=6) (Child-Pugh B) και σοβαρή (n=8) (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Ωστόσο, τα άτομα στην ομάδα της μέτριας HI δεν επηρεάστηκαν σημαντικά στους δείκτες που σχετίζονται με την ικανότητα αποβολής των φαρμάκων, επομένως, η επίδραση της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας ήταν πιθανώς υποτιμημένη σε αυτή τη μελέτη. Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ ατόμων με ήπια (n=79) ή μέτρια (n=6) ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη μεταξύ 1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιοδήποτε τιμή AST) σε σχέση με άτομα με φυσιολογική (n=613) ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη και AST εντός ULN) (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ακαλαβρουτινίμη.

Γονοτοξικότητα/Μεταλλαξιogenese/Φωτοτοξικότητα

Η ακαλαβρουτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιogenος σε μια δοκιμασία αντίστροφης μετάλλαξης βακτηρίων, σε μια *in vitro* δοκιμασία ανίχνευσης χρωμοσωμάτων ή σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών ποντικού.

Η ακαλαβρουτινίμη βρέθηκε να έχει πιθανό φωτοτοξικό δυναμικό σε μια *in vitro* δοκιμασία φωτοτοξικότητας χρησιμοποιώντας την κυτταρική σειρά 3T3 (βλ. παράγραφο 4.4).

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μικροσκοπικά ευρήματα ελάχιστης έως ήπιας σοβαρότητας στο πάγκρεας (αιμορραγία/χρώση/φλεγμονή/ίνωση των νησιδίων) σε όλα τα επίπεδα της δόσης. Μη ανεπιθύμητα ευρήματα ελάχιστης έως ήπιας σοβαρότητας στους νεφρούς (σωληναριακή βασηοφιλία, σωληναριακή αναγέννηση και φλεγμονή) παρατηρήθηκαν σε μελέτες διάρκειας έως 6 μηνών με Επίπεδο στο οποίο Δεν Παρατηρούνται Ανεπιθύμητες Ενέργειες (NOAEL) 30 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους. Οι μέσες εκθέσεις (AUC) στο NOAEL σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αντιστοιχούν σε 0,6x και 1x, αντίστοιχα, την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα, αντίστοιχα. Το Κατώτατο Επίπεδο στο οποίο Παρατηρούνται Ανεπιθύμητες Ενέργειες (LOAEL), στο οποίο παρατηρήθηκαν αναστρέψιμα νεφρικά (μέτρια σωληναριακή εκφύλιση) και ηπατικά (νέκρωση μεμονωμένων ηπατοκυττάρων) ευρήματα σε χρόνια μελέτη σε αρουραίους ήταν 100 mg/kg/ημέρα και παρείχε ένα περιθώριο έκθεσης 4,2 φορές μεγαλύτερο από την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα. Σε μελέτες διάρκειας 9 μηνών σε σκύλους, το NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα που αντιστοιχεί σε έκθεση 3x την κλινική AUC στη συνιστώμενη κλινική δόση. Ελάχιστη εκφύλιση των νεφρικών σωληναρίων, μικρές μειώσεις στα βάρη του σπλήνα και παροδικές ελάχιστες έως ήπιες μειώσεις στη μάζα των ερυθροκυττάρων και αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) παρατηρήθηκαν στα 30 mg/kg/ημέρα (9x την κλινική AUC) σε σκύλους. Καρδιακές τοξικότητες σε αρουραίους (μυοκαρδιακή αιμορραγία, φλεγμονή, νέκρωση) και σκύλους (περιαγγειακή/αγγειακή φλεγμονή) παρατηρήθηκαν μόνο σε ζώα που πέθαναν κατά τη διάρκεια των μελετών σε δόσεις πάνω από τη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD). Οι εκθέσεις σε αρουραίους και σκύλους με καρδιακά ευρήματα ήταν τουλάχιστον 6,8 φορές και 25 φορές την κλινική AUC, αντίστοιχα. Η αναστρεψιμότητα για τα ευρήματα της καρδιάς δεν μπορούσε να εκτιμηθεί, καθώς αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν μόνο σε δόσεις πάνω από την MTD.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις 10 ή 9 φορές την κλινική AUC στη συνιστώμενη δόση, αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και επιβίωση σε έγκυους αρουραίους, σε εκθέσεις περίπου 9 φορές την AUC σε ασθενείς υπό τη συνιστώμενη δόση των 100 mg δύο φορές την ημέρα. Σε δύο μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρουραίους, παρατηρήθηκε δυστοκία (παρατεταμένος/δύσκολος τοκετός) σε εκθέσεις > 2,3 φορές την κλινική έκθεση στα 100 mg δύο φορές την ημέρα. Η παρουσία της ακαλαβρουτινίμης και του ενεργού μεταβολίτη της επιβεβαιώθηκαν στο πλάσμα των εμβρύων των αρουραίων. Η ακαλαβρουτινίμη και ο ενεργός μεταβολίτης ήταν παρόντα στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων.

Σε μια εμβρυϊκή μελέτη σε έγκυα κουνέλια, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος του εμβρύου και καθυστερημένη οστεοποίηση σε επίπεδα έκθεσης που επέφεραν τοξικότητα στη μητέρα, τα οποία ήταν 2,4 φορές μεγαλύτερα από την AUC στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Μερικώς άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)
Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Αμμωνίου υδροξείδιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από Αλουμίνιο/Αλουμίνιο με σύμβολα ήλιου/σελήνης που περιέχουν 6 ή 8 σκληρά καψάκια.
Χάρτινα κουτιά των 56 ή 60 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Νοεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Calquence 100 mg σκληρά καψάκια
ακαλαβρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg ακαλαβρουτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρά καψάκια
56 σκληρά καψάκια
60 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Καταπίνεται ολόκληρο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1479/001 56 σκληρά καψάκια
EU/1/20/1479/002 60 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

calquence

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CALQUENCE 100 mg καψάκια
ακαλαβρουτινίμη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμβολο Ήλιου/Σελήνης

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Calquence 100 mg σκληρά καψάκια ακαλαβρουτινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Calquence και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Calquence
3. Πώς να πάρετε το Calquence
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Calquence
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Calquence και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Calquence

Το Calquence είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου.

- Το Calquence περιέχει τη δραστική ουσία ακαλαβρουτινίμπη.
- Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK).

Ποια είναι η χρήση του Calquence

Το Calquence χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ).

Η ΧΛΛ είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα (ή Β-κύτταρα). Τα κύτταρα αυτά αποτελούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος (οι άμυνες του σώματος).

Πώς δρα το Calquence

Το Calquence δρα παρεμποδίζοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, μια πρωτεΐνη στο σώμα, η οποία βοηθά αυτά τα κύτταρα να αναπτυχθούν και να επιβιώσουν. Παρεμποδίζοντας την τυροσινική κινάση του Bruton, το Calquence βοηθά στη θανάτωση και μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων, το οποίο μπορεί να επιβραδύνει την επιδείνωση της νόσου.

Εάν έχετε οποιοδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς δρα το Calquence ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Calquence

Μην πάρετε το Calquence

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ακαλαβρουτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Calquence.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Calquence εάν:

- είχατε στο παρελθόν ασυνήθεις μώλωπες ή αιμορραγία ή λαμβάνετε οποιαδήποτε φάρμακα, τα οποία σας αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- έχετε λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»)
- έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε μια εγχείρηση ή πρόκειται να υποβληθείτε. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σταματήσει τη θεραπεία με το Calquence πριν και μετά από μια ιατρική, χειρουργική ή οδοντιατρική πράξη.
- είχατε ποτέ ηπατίτιδα Β (λοίμωξη του ήπατος) - αυτό οφείλεται στο ότι το Calquence θα μπορούσε να επανενεργοποιήσει την ηπατίτιδα Β και έτσι ο γιατρός σας θα προσέχει για σημεία επανεμφάνισης αυτής της λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, εάν αναπτύσσετε μια νέα βλάβη ή οποιαδήποτε μεταβολή στην εμφάνιση μιας περιοχής στο δέρμα, καθώς διατρέχετε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος, βλέπε παράγραφο 4. Να χρησιμοποιείτε αντηλιακή προστασία και να κάνετε τακτική εξέταση δέρματος.

Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αιμοδιάγραμμά σας όπως απαιτείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Calquence

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδιαίτερα εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω:

- αντιβιοτικά για βακτηριακές λοιμώξεις – όπως κλαριθρομυκίνη
- φάρμακα για μυκητιασικές λοιμώξεις – όπως ποζακοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη
- κετοκοναζόλη – ένα φάρμακο για το σύνδρομο Cushing (μια κατάσταση, στην οποία το σώμα παράγει πάρα πολύ από την ορμόνη κορτιζόλη)
- φάρμακα για λοιμώξεις από HIV – όπως ινδιναβίρη και ριτοναβίρη
- φάρμακα για την ηπατίτιδα C – όπως τελαπρεβίρη
- ριφαμπικίνη - ένα αντιβιοτικό για βακτηριακές λοιμώξεις (Φυματίωση)
- φάρμακο για τις ημικρανίες – εργοταμίνη
- φάρμακο για το χαμηλό νάτριο αίματος – conivaptan
- φάρμακο για το υψηλό σάκχαρο αίματος – μετφορμίνη
- φάρμακο για την πρόληψη απόρριψης οργάνου – κυκλοσπορίνη
- φάρμακα για σπασμούς (κρίσεις) ή επιληψία – όπως καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη
- πιμοζίδη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για σύνδρομο Tourette (μια κατάσταση, η οποία προκαλεί μη ελεγχόμενες κινήσεις και αναφώνηση λέξεων και ήχων)
- St. John's wort (βαλσαμόχορτο) – ένα φυτικό φάρμακο για την κατάθλιψη
- θεοφυλλίνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για συριγμό, δύσπνοια και αίσθημα σύσφιξης του θώρακα.
- φάρμακα για τη μείωση του οξέος του Στομάχου:
 - αντιόξινα – όπως ανθρακικό ασβέστιο

- Πάρτε το Calquence 2 ώρες πριν ή 2 ώρες αφού πάρετε αυτά τα φάρμακα
 - αποκλειστές υποδοχέων της ισταμίνης-2 – όπως ρανιτιδίνη και φαμοτιδίνη
 - Πάρτε το Calquence 2 ώρες πριν ή 10 ώρες αφού πάρετε αυτά τα φάρμακα.
 - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων – όπως ομεπραζόλη
 - Αποφύγετε να πάρετε αυτά τα φάρμακα, ενώ παίρνετε το Calquence.
- μεθοτρεξάτη – ένα φάρμακο για ασθένειες, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση και ελκώδης κολίτιδα, οι οποίες προκαλούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα που δε λειτουργεί σωστά.
 - Το φάρμακο αυτό πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 6 ώρες πριν ή μετά το Calquence.

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σας

Το Calquence μπορεί να σας κάνει να αιμορραγείτε πιο εύκολα. Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σας:

- Αντιαιμοπεταλιακά (φάρμακα που επενεργούν κατά της πήξης του αίματος), όπως ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη.
- Αντιθρομβωτικά (αραιωτικά αίματος), όπως βαρφαρίνη ή ενοξαπαρίνη.

Κόηση

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Calquence, εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Αυτό γιατί το Calquence μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Calquence και για 2 ημέρες μετά την τελευταία σας δόση με Calquence. Δεν είναι γνωστό εάν το Calquence απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Calquence είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, εάν αισθάνεστε ζάλη, αδυναμία ή κούραση, ενώ παίρνετε το Calquence, δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Calquence περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Calquence

Το Calquence θα σας συνταγογραφηθεί μόνο από γιατρό με εμπειρία στη χρήση φαρμάκων για τον καρκίνο. Πάντοτε να παίρνετε το Calquence αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο φάρμακο να πάρετε

- Η συνήθης δόση είναι ένα καψάκιο (100 mg) δύο φορές την ημέρα. Πάρτε τις δόσεις με διαφορά περίπου 12 ωρών.

Πώς να πάρετε το φάρμακο

- Καταπιείτε ολόκληρο το καψάκιο με νερό περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μην μασάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα καψάκια, καθώς αυτό μπορεί να μεταβάλλει το πόσο γρήγορα το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα σας.
- Μπορείτε να πάρετε το Calquence με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.
- Μπορείτε να ελέγξετε πότε πήρατε για τελευταία φορά ένα καψάκιο Calquence κοιτάζοντας την κυψέλη. Οι εικόνες στην κυψέλη θα σας βοηθήσουν να πάρετε τη δόση σας τη σωστή στιγμή - ο ήλιος για την πρωινή δόση και η σελήνη για τη βραδινή δόση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Calquence από την κανονική

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Calquence από την κανονική, επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο. Πάρτε τα καψάκια και αυτό το φύλλο οδηγιών μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση

- Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 3 ώρες από τη συνηθισμένη χρονική στιγμή της λήψης μιας δόσης, πάρτε αμέσως τη δόση που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη σας ώρα.
- Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 3 ώρες από τη συνηθισμένη χρονική στιγμή της λήψης μιας δόσης, αγνοήστε τη δόση που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη σας ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση Calquence για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Calquence και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή μεταβείτε στο πλησιέστερο τμήμα επείγοντων περιστατικών αμέσως, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Αιμορραγία. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι μαύρα κόπρανα ή κόπρανα με αίμα, ροζ ή καφέ ούρα, ρινορραγίες, μώλωπες, απρόσμενη αιμορραγία, έμετος ή βήχας με αίμα, ζάλη, αδυναμία, σύγχυση.
- Λοιμώξεις. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, δύσπνοια [Πνευμονία, μια **πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια** (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ή λοιμώξεις από Ασπέργιλλο, μια **όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια** (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)].

Συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- γρήγορος καρδιακός ρυθμός, απώλεια καρδιακών κτύπων, αδύναμος ή ανομοιόμορφος παλμός, ζάλη, αίσθημα λιποθυμίας, θωρακική δυσφορία ή δύσπνοια (σημεία προβλημάτων του καρδιακού ρυθμού, γνωστά ως κολπική μαρμαρυγή και κολπικός πτερυγισμός).

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- πυρετός, ρίγη, ναυτία, έμετος, σύγχυση, δύσπνοια, σπασμοί, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, σκούρα ή θολά ούρα, ασυνήθιστη κούραση ή πόνος στους μυς ή τις αρθρώσεις. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου (TLS) - μιας κατάστασης που προκαλείται από την ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πόνος στους μυς ή τις αρθρώσεις
- πονοκέφαλος
- εξάνθημα
- αίσθημα κούρασης (κόπωση), αδυναμίας ή έλλειψη ενέργειας
- αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι σας (ναυτία), έμετος, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα (όχι συχνή ή δύσκολη απόδευση), διάρροια (συχνή απόδευση ή μαλακά κόπρανα)

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων (ένας τύπος λευκοκυττάρων) ή μειωμένος αριθμός κυττάρων που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος (αιμοπετάλια).
- ζάλη
- πονοκέφαλος, πίεση στα μάτια, τη μύτη ή την περιοχή στα μάγουλα (κολπίτιδα)
- πονόλαιμος και μύτη που τρέχει (ρινοφαρυγγίτιδα)
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- ουρολοίμωξη (πόνος ή αίσθημα καύσου κατά τη διούρηση)
- νέοι καρκίνοι, συμπεριλαμβανομένων καρκίνων του δέρματος, ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Calquence (βλέπε Παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Calquence»)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- βρογχίτιδα (δεν χρήζει άμεσης ενέργειας)
- έρπητας

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- απώλεια μνήμης, προβλήματα σκέψης, δυσκολία στο περπάτημα ή απώλεια όρασης - αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας σοβαρής εγκεφαλικής λοίμωξης (Προϊούσα Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή PML)
- πυρετός, ρίγη, αδυναμία, σύγχυση, αδιαθεσία και κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος) - αυτά μπορεί να είναι σημεία ηπατίτιδας Β (μια λοίμωξη του ήπατος) που έχει ενεργοποιηθεί ξανά.
- λεμφοκυττάρωση (υψηλότερη από την κανονική ποσότητα λεμφοκυττάρων, ένας τύπος λευκοκυττάρων, στο αίμα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Calquence

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της κυψέλης και το κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Calquence

Η δραστική ουσία είναι η ακαλαβρουτινίμη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg ακαλαβρουτινίμης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Περιεχόμενο καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, μερικώς άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, μαγνήσιο στεατικό (E470b) και άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Calquence περιέχει νάτριο»).
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και ινδικοκαρμίνιο (E132).
- Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520) και αμμωνίου υδροξείδιο.

Εμφάνιση του Calquence και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Calquence είναι ένα σκληρό καψάκιο ζελατίνης με κίτρινο σώμα, μπλε πόμα, 20 mm που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «ACA 100 mg» σε μαύρο χρώμα.

Το Calquence διατίθεται σε κυψέλες αλουμινίου που περιέχουν είτε 6 είτε 8 καψάκια. Κάθε κουτί περιέχει είτε 56 είτε 60 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

Österreich

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 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 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>