

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calquence 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 100 mg akalabrutinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Størrelse 1 (20 mm) hard kapsel med gul bunn og blå topp merket med «ACA 100 mg» i sort blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Calquence som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.

Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som ikke er kvalifiserte for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Calquence som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) som ikke tidligere har fått behandling med en BTK-hemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dette legemidlet skal igangsettes og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen av Calquence som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler er 100 mg akalabrutinib to ganger daglig (tilsvarer en total daglig dose på 200 mg).

Doseringsintervallet er på ca. 12 timer.

Behandling med Calquence bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Ved kombinasjonsbehandling se preparatomtalen for hvert enkelt legemiddel vedrørende informasjon om dosering (mer informasjon om kombinasjonsbehandling finnes i pkt. 5.1).

Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Calquence skal administreres på dag 1 av syklus 1 (hver syklus er på 28 dager) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Bendamustin skal administreres med 90 mg/m² på dag 1 og 2 i hver syklus i totalt 6 sykluser. Rituksimab skal administreres med 375 mg/m² på dag 1 i hver syklus i totalt 6 sykluser. Pasienter som oppnår respons (delvis respons [PR] eller komplett respons [CR]) etter de første 6 syklusene, kan få rituksimab som vedlikeholdsbehandling med 375 mg/m² på dag 1 i annenhver syklus i maksimalt 12 ytterligere doser, med start i syklus 8 og opptil syklus 30.

Dosejusteringer

Bivirkninger

Anbefalte dosejusteringer av Calquence ved bivirkninger av grad ≥ 3 hos pasienter som får Calquence som monoterapi og Calquence i kombinasjon med obinutuzumab, er gitt i tabell 1.

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger av grad ≥ 3 hos pasienter som får Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, er gitt i tabell 2.

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger*

Bivirkninger	Bivirkningsforekomst	Dosejustering (Startdose = 100 mg ca. hver 12. time)
Grad 3 trombocytopeni med blødning, Grad 4 trombocytopeni eller Grad 4 nøydropeni med varighet i mer enn 7 dager Grad 3 eller høyere av ikke-hematologisk toksisitet	Første og andre	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad 1 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med 100 mg ca. hver 12. time.
	Tredje	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad 1 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med en redusert dose på 100 mg én gang daglig.
	Fjerde	Seponer Calquence

*Bivirkninger gradert av NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

Tabell 2. Anbefalte dosejusteringer for bivirkninger* av grad ≥ 3 hos pasienter som blir behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Bivirkning	Endring av bendamustin-dosen [‡]	Endring av Calquence-dosen
Nøydropeni	Ved nøydropeni [‡] grad 3 eller grad 4: Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere	Dersom nøydropeni grad 4 varer lenger enn 7 dager, skal behandling med Calquence avbrytes. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. og 3. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 4. bivirkningsforekomst.

Bivirkning	Endring av bendamustin-dosen [†]	Endring av Calquence-dosen
	dosereduksjon er nødvendig.	
Trombocytopeni	Ved trombocytopeni grad 3 eller grad 4: Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	Ved grad 3 trombocytopeni med signifikant blødning eller grad 4 skal behandlingen med Calquence avbrytes. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. og 3. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 3. bivirkningsforekomst for trombocytopeni med signifikant blødning. Seponer Calquence ved 4. bivirkningsforekomst.
Annen hematologisk toksisitet grad 4 [§] eller uhåndterbar toksisitet grad 3	Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. og 3. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 4. bivirkningsforekomst.
Ikke-hematologiske toksisiteter grad 3 eller høyere	Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad 1 eller baseline-nivå, kan bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad 2 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 3. bivirkningsforekomst.

*Bivirkninger gradert ifølge NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

[†]For eventuelle toksisiteter som ikke er angitt i denne tabellen, se den lokale preparatomtalen for bendamustin.

[‡]Vurder bruk av myeloide vekstfaktorer før endring av bendamustin-dosen.

[§]Grad 4 lymfopeni er et forventet utfall ved behandling med bendamustin og rituksimab. Doseendring på grunn av lymfopeni forventes kun dersom det anses som klinisk viktig av lege, f.eks. ved assosierte gjentatte infeksjoner.

[¶]Etter legens vurdering kan dosen økes på nytt dersom pasienten tolererer en lavere dose i ≥ 4 uker.

Se preparatomtalen for hvert av legemidlene som brukes i kombinasjon med Calquence vedrørende ytterligere informasjon om håndtering av toksisitet.

Interaksjoner

Anbefalinger for bruk av Calquence med CYP3A-hemmere eller -induktorer og syrenøytraliserende midler er oppgitt i tabell 3 (se pkt. 4.5).

Tabell 3. Bruk av CYP3A-hemmere eller -induktorer og syrenøytraliserende midler

	Samtidig administrert legemiddel	Anbefalt bruk av Calquence
CYP3A-hemmere	Sterk CYP3A-hemmer	Unngå samtidig bruk. Avbryt behandlingen med Calquence dersom slike hemmere skal brukes i en kort periode (f.eks. antiinfektiva i opptil syv dager).
	Moderat CYP3A-hemmer	Ingen dosejustering. Overvåk pasienten nøye for bivirkninger ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere.
	Svak CYP3A-hemmer	Ingen dosejustering.
CYP3A-induktorer	Sterk CYP3A-induktor	Unngå samtidig bruk.
Magesyre-reducerende midler	Protonpumpehemmere	Unngå samtidig bruk.
	H2-reseptorantagonister	Ta Calquence 2 timer før (eller 10 timer etter) inntak av H2-reseptorantagonist.
	Antacida	Intervallet mellom inntak av legemidlene bør være på minst 2 timer.

Glemt dose

Hvis en pasient glemmer en dose med Calquence med mer enn 3 timer, skal pasienten instrueres til å ta den neste dosen til vanlig tid. En dobbel dose av Calquence skal ikke tas som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke blitt utført noen spesifikke kliniske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ble behandlet i kliniske studier av Calquence. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (høyere enn 30 ml/min kreatinin-clearance). Væskebalansen skal opprettholdes, og serumkreatinin-nivåene skal overvåkes regelmessig. Calquence skal kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min kreatinin-clearance) dersom fordelene oppveier risikoen, og disse pasientene skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det finnes ingen data på bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som får dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, Child-Pugh B eller total bilirubin mellom 1,5-3 ganger øvre grense av normalverdi [ULN] og uavhengig av ASAT). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør imidlertid overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det er ikke anbefalt å bruke Calquence hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C eller totalbilirubin > 3 ganger ULN og uavhengig av ASAT) (se pkt. 5.2).

Alvorlig hjertesykdom

Pasienter med alvorlig hjertesykdom ble ekskludert fra kliniske studier med Calquence.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Calquence hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Calquence er til oral bruk. Kapslene skal svelges hele sammen med vann til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat (se pkt. 4.5). Kapslene skal ikke tygges, løses opp eller åpnes, da dette kan påvirke absorpsjonen av legemidlet i kroppen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødninger

Alvorlige blødninger inkludert blødning i sentralnervesystemet og gastrointestinal blødning, noen med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Disse tilfellene har oppstått hos pasienter både med og uten trombocytopeni. Generelt var tilfeller av blødninger mindre alvorlige hendelser som omfattet blåmerker og petekkier (se pkt. 4.8).

Årsaken til blødningstilfellene er ikke fullstendig klarlagt.

Pasienter som bruker antitrombotiske legemidler, kan ha økt risiko for blødning. Forsiktighet skal utvises ved bruk av antitrombotiske legemidler. Vurder ekstra overvåkning for tegn på blødning når samtidig bruk er medisinsk nødvendig. Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke administreres samtidig med Calquence.

Vurder nytte opp mot risiko for seponering av behandling med Calquence i 3 dager før og etter kirurgi.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale eller fungale), inkludert fatale tilfeller, er sett hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Disse infeksjonene oppstod i hovedsak i fravær av nøytropeni, med nøytropen infeksjon rapportert hos 10,1 % av pasientene som fikk monoterapi og 23,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsterapi. Infeksjoner som skyldes reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) og herpes zoster-virus (HZV), aspergillose og progredierende multifokal leukoencefalopati (PML) har forekommet (se pkt. 4.8).

Reaktivering av virus

Tilfeller av reaktivering av hepatitt-B virus er rapportert hos pasienter som bruker Calquence. Hepatitt B-virus (HBV)-status bør fastslås før behandling med Calquence igangsettes. Hvis pasienten har en positiv hepatitt B-serologi, bør en spesialist på leversykdommer konsulteres før behandlingen startes og pasienten bør overvåkes og behandles i henhold til lokale kliniske retningslinjer for å forebygge reaktivering av hepatitt B.

Progresierende multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med Calquence i sammenheng med tidligere eller samtidig immunosuppressiv behandling. Lege skal vurdere PML som differensialdiagnose hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer. Hvis PML mistenkes, skal hensiktsmessige diagnostiske undersøkelser foretas og behandlingen med Calquence skal avbrytes frem til PML er utelukket. Hvis det foreligger noen tvil skal henvisning til nevrolog og egnede diagnostiske undersøkelser for PML vurderes. Dette inkluderer MR, fortrinnsvis med kontrast, testing av cerebrospinalvæske (CSV) for JC-virus-DNA og gjentatte nevrologiske evalueringer.

Vurder profylakse i henhold til standardbehandling hos pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner. Overvåk pasienter for tegn og symptomer på infeksjon og gi medisinsk hensiktsmessig behandling.

Cytopeni

Behandlingskrevende cytopenier av grad 3 eller 4, inkludert nøytropeni, anemi og trombocytopeni forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Fullstendig blodtelling bør utføres som medisinsk indisert (se pkt. 4.8).

Sekundære primærmaligniteter

Sekundære primærmaligniteter, inkludert hudkreft og ikke-hudrelatert kreft, forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Hudkreft ble ofte rapportert. Overvåk pasientene for tegn på hudkreft og anbefal å bruke solbeskyttelse (se pkt. 4.8).

Atrieflimmer

Atrieflimmer/flutter forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Overvåk for symptomer på atrieflimmer og atrieflutter (f. eks. palpitasjoner, svimmelhet, synkope, brystsmerte, dyspné) og foreta EKG som medisinsk indisert (se pkt. 4.2 og 4.5). Hos pasienter som utvikler atrieflimmer under behandling med Calquence skal det foretas en grundig vurdering av risikoen for tromboembolisk sykdom. Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisk sykdom skal nøye kontrollert behandling med antikoagulanter og andre behandlingsalternativer til Calquence vurderes.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) har blitt rapportert ved behandling med Calquence. Pasienter som anses å ha risiko for TLS (f.eks. med stor tumormasse ved baseline) bør vurderes for mulig risiko for TLS og overvåkes nøye som klinisk indisert.

Interstitiell lungesykdom/pneumonitt

Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved MCL. Overvåk pasientene med tanke på lungesyntomer som kan tyde på ILS/pneumonitt (f.eks. hoste, dyspné eller hypoksi) og behandle ILS/pneumonitt som klinisk indisert.

Andre legemidler

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere med Calquence kan føre til økt eksponering for akalabrutinib og dermed økt risiko for toksisitet. Motsatt vil samtidig bruk av en CYP3A-induktor kunne føre til redusert eksponering for akalabrutinib og dermed risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere skal unngås. Dersom slike hemmere skal brukes i en kort periode

(som f.eks. antiinfektiva i opptil syv dager), skal behandlingen med Calquence avbrytes. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet hvis en moderat CYP3A-hemmer brukes (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer skal unngås på grunn av risiko for manglende effekt.

Calquence inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Akalabrutinib og dets aktive metabolitt blir primært metabolisert av cytokrom P450-enzymet 3A4 (CYP3A4), og begge substansene er substrater for P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP).

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av akalabrutinib

CYP3A-/P-gp-hemmere

Samtidig bruk av en sterk CYP3A-/P-gp-hemmer (200 mg itraconazol én gang daglig i 5 dager) økte C_{max} og AUC for akalabrutinib med henholdsvis 3,9 ganger og 5,0 ganger hos friske forsøkspersoner (N = 17).

Samtidig bruk av sterke CYP3A-/P-gp-hemmere skal unngås. Dersom sterke CYP3A-/P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol, konivaptan, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) skal brukes i en kort periode, skal behandlingen med Calquence avbrytes (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (400 mg flukonazol som enkeltdose eller 200 mg isavuconazol som gjentatt dosering i 5 dager) økte C_{max} og AUC for akalabrutinib med 1,4 ganger til 2 ganger hos friske forsøkspersoner, mens C_{max} og AUC for den aktive metabolitten ACP-5862 ble redusert med 0,65 ganger til 0,88 ganger, sammenlignet med når akalabrutinib ble gitt alene. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere. Overvåk pasientene nøye for bivirkninger (se pkt. 4.2).

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av akalabrutinib

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av en sterk CYP3A-induktor (600 mg rifampicin én gang daglig i 9 dager) reduserte C_{max} og AUC for akalabrutinib med henholdsvis 68 % og 77 % hos friske forsøkspersoner (N = 24).

Samtidig bruk av sterke induktorer av CYP3A-aktivitet (f.eks. fenytoin, rifampicin, karbamazepin) skal unngås. Samtidig behandling med johannesurt, som på en uforutsigbar måte kan redusere plasmakonsentrasjonen av akalabrutinib, skal unngås.

Legemidler som reduserer magesyre

Løseligheten til akalabrutinib reduseres ved økende pH. Samtidig bruk av akalabrutinib med antacida (1 g kalsiumkarbonat) reduserte AUC for akalabrutinib med 53 % hos friske forsøkspersoner. Samtidig bruk av en protonpumpehemmer (40 mg omeprazol i 5 dager) reduserte AUC for akalabrutinib med 43 %.

Dersom behandling med et syrereduserende legemiddel er nødvendig, bør det vurderes å bruke et antacida (f.eks. kalsiumkarbonat), eller en H₂-reseptorantagonist (f.eks. ranitidin eller famotidin). Ved samtidig bruk av antacida, skal intervallet mellom inntak av legemidlene være på minst 2 timer (se pkt. 4.2). Ved samtidig bruk av H₂-reseptorantagonister skal Calquence tas 2 timer før (eller 10 timer etter) inntak av H₂-reseptorantagonisten. Grunnet den langvarige effekten av protonpumpehemmere,

er det ikke gitt at opphold mellom dosering av protonpumpehemmere og Calquence vil kunne eliminere interaksjonen med Calquence. Samtidig bruk skal derfor unngås (se pkt. 4.2).

Virkestoffer som kan få endret plasmakonsentrasjon ved bruk av Calquence

CYP3A-substrater

Basert på *in vitro*-data kan det ikke utelukkes at akalabrutinib er en hemmer av CYP3A4 i tarm og kan øke eksponeringen for CYP3A4-substrater som er sensitive for CYP3A-metabolisme i tarm. Forsiktighet skal utvises dersom akalabrutinib brukes samtidig med et oralt administrert CYP3A4-substrat med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, ergotamin, pimozid).

Effekt av akalabrutinib på CYP1A2-substrater

In vitro-studier indikerer at akalabrutinib induserer CYP1A2. Samtidig administrering av akalabrutinib med CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin, koffein) kan redusere eksponeringen for disse.

Effekt av akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, på legemiddeltransportsystemer

Akalabrutinib kan øke eksponeringen for samtidig administrerte BCRP-substrater (f.eks. metotreksat) ved å hemme BCRP i tarm (se pkt 5.2). For å minimere risikoen for en interaksjon i mage-tarm-kanalen, skal orale BCRP-substrater med smalt terapeutisk vindu, slik som metotreksat, tas minst 6 timer før eller etter akalabrutinib.

ACP-5862 kan øke eksponeringen for samtidig administrerte MATE1-substrater (f.eks. metformin) ved å hemme MATE1 (se pkt 5.2). Ved samtidig bruk av Calquence med legemidler med farmakokinetikk som er avhengig av MATE1 (f.eks. metformin), skal pasientene overvåkes for tegn på endret tolerabilitet som skyldes økt eksponering for det samtidig brukte legemidlet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med Calquence.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av akalabrutinib hos gravide kvinner. Basert på funn fra dyrestudier, kan det utgjøre en risiko for fosteret å bli eksponert for akalabrutinib under graviditeten. Dystoki (vanskelig eller forlenget fødsel) ble observert hos rotter, og administrering til drektige kaniner ble forbundet med redusert føtal vekst (se pkt. 5.3).

Calquence skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med akalabrutinib nødvendig.

Amming

Det er ukjent om akalabrutinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ingen data om effekten av akalabrutinib hos barn som ammes eller på melkeproduksjon. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt ble funnet i melk fra lakterende rotter. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Mødre som ammer anbefales å avstå fra amming under behandling med Calquence og i 2 dager etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Calquence på human fertilitet. I en preklinisk studie av akalabrutinib hos hann- og hunnrotter, ble ingen bivirkninger på fertilitetsparametre observert (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Calquence har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling med akalabrutinib har det likevel blitt rapportert om fatigue og svimmelhet, og pasienter som opplever disse symptomene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene opphører.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hos de 1478 pasientene som ble behandlet med Calquence som monoterapi, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av alle grader infeksjon, diaré, hodepine, muskel- og skjelettsmerter, blåmerker, hoste, artralgi, fatigue, kvalme og utslett. De vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert, var infeksjon, leukopeni, nøytropeni, anemi, sekundær primær malignitet og trombocytopeni.

Calquence i kombinasjon med obinutuzumab

Hos de 223 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjonsbehandling, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av alle grader infeksjon, muskel- og skjelettsmerter, diaré, hodepine, leukopeni, nøytropeni, hoste, fatigue, artralgi, kvalme, svimmelhet og forstoppelse. De vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert, var leukopeni, nøytropeni, infeksjon, trombocytopeni og anemi.

Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Hos de 297 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av alle grader nøytropeni, kvalme, utslett, diaré, muskel- og skjelettsmerter, hodepine, fatigue, oppkast, forstoppelse, anemi og trombocytopeni. De vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert, var nøytropeni, utslett, trombocytopeni, anemi, pneumoni, sekundære primære maligniteter, hypertensjon og sekundære primære maligniteter unntatt non-melanom hudkreft.

Bivirkningstabell

De følgende bivirkningene har blitt observert i kliniske studier hos pasienter som er behandlet med Calquence for hematologiske maligniteter. Median varighet av monoterapi med Calquence, på tvers av de samlede datasettene, var 38,2 måneder. Median varighet av behandlingen med Calquence hos pasienter som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, var 28,6 måneder.

Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA organklasser. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med den mest frekvente bivirkningen først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe, er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger* hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med akalabrutinib som monoterapi (N = 1478)

MedDRA organklasse	MedDRA-betegnelse	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige (25,8)	1,2
	Pneumoni	Svært vanlige (15,8)	8,7
	Sinusitt	Svært vanlige (11,4)	0,4
	Urinveisinfeksjon	Vanlige (9,9)	1,8
	Bronkitt	Vanlige (9,7)	0,6
	Herpesvirusinfeksjoner†	Vanlige (9,1)	0,9
	Nasofaryngitt	Vanlige (8,3)	0
	Aspergillusinfeksjoner†	Mindre vanlige (0,7)	0,6
	Hepatitt B-reakivering	Mindre vanlige (0,4)	0,3
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	Sekundær primær malignitet (SPM)†	Svært vanlige (17,6)	6,7
	Non-melanom hudkreft†	Vanlige (9,9)	1,4
	Sekundær primær malignitet ekskludert non-melanom hudkreft†	Vanlige (9,7)	5,5
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni†	Svært vanlige (19,4)	17,5
	Anemi†	Svært vanlige (17,1)	9,5
	Trombocytopeni†	Svært vanlige (11,5)	6,2
	Lymfocytose	Mindre vanlige (0,5)	0,3
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Tumorlysesyndrom	Mindre vanlige (0,5)	0,4
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige (36,5)	1,2
	Svimmelhet	Svært vanlige (13,9)	0,1
Hjertesykdommer	Atrieflimmer/-flutter†	Vanlige (7,4)	2,3
Karsykdommer	Blåmerker†	Svært vanlige (30,9)	0
	Kontusjon	Svært vanlige (20,7)	0
	Petekkier	Vanlige (8,9)	0
	Ekkymoser	Vanlige (5,7)	0
	Blødning/hematom†	Svært vanlige (16,3)	3,2
	Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige (0,9)	0,7
	Intrakraniell blødning	Mindre vanlige (0,1)	0,1
	Hypertensjon†	Svært vanlige (11,9)	4,9
	Epistakse	Vanlige (8,0)	0,3

MedDRA organklasse	MedDRA-betegnelse	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (36,7)	2,6
	Kvalme	Svært vanlige (21,8)	0,8
	Forstoppelse	Svært vanlige (15,2)	0,1
	Abdominalsmerter [†]	Svært vanlige (14,5)	1,2
	Oppkast	Svært vanlige (14,0)	0,7
Hud- og underhudssykdommer	Utslett [†]	Svært vanlige (20,3)	0,9
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter [†]	Svært vanlige (31,9)	1,8
	Artralgi	Svært vanlige (24,0)	0,9
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige (23,6)	2,0
	Asteni	Vanlige (7,0)	0,9
Undersøkelser[§] (Funn basert på testresultater)	Redusert hemoglobin [‡]	Svært vanlige (47,4)	10,8
	Redusert absolutt nøytrofilitall [‡]	Svært vanlige (43,9)	24,0
	Redusert blodplatetall [‡]	Svært vanlige (36,9)	9,5

*Ifølge NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

[†]Inkludert flere bivirkningsbegrep.

[‡]Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke rapporterte bivirkninger.

[§]Presentert som verdier i henhold til CTCAE-grad.

Tabell 5. Bivirkninger* hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med akalabrutinib i kombinasjonsbehandling (N = 520)

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297	
MedDRA organklasse og MedDRA-term	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige (31,4)	1,8	Svært vanlige (18,2)	0,3
Sinusitt	Svært vanlige (15,2)	0,4	Vanlige (6,4)	0
Nasofaryngitt	Svært vanlige (13,5)	0,4	Vanlige (5,4)	0
Urinveisinfeksjon	Svært vanlige (13)	0,9	Svært vanlige (11,1)	1,7
Pneumoni	Svært vanlige (10,8)	5,4	Svært vanlige (16,2)	8,8
Bronkitt	Vanlige (9,9)	0	Vanlige (6,4)	0,3
Herpesvirusinfeksjoner [†]	Vanlige (6,7)	1,3	Svært vanlige (12,8)	1,0
Progressiv multifokal leukoencefalopati	Mindre vanlige (0,4)	0,4	Ikke kjent	0

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297	
MedDRA organklasse og MedDRA-term	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Hepatitt B-reaktivering	Mindre vanlige (0,9)	0,1	Vanlige (1,3)	0,3
Aspergillus-infeksjoner†	Ikke kjent	0	Mindre vanlige (0,3)	0,3
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster				
Sekundær primær malignitet (SPM)†	Svært vanlige (13)	4,0	Svært vanlige (17,8)	7,4
Non-melanom hudkreft†	Vanlige (7,6)	0,4	Svært vanlige (11,1)	2,0
SPM unntatt non-melanom hudkreft†	Vanlige (6,3)	3,6	Vanlige (9,8)	5,4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Nøytropeni†	Svært vanlige (31,8)	30	Svært vanlige (54,9)	50,2
Trombocytopeni†	Svært vanlige (13,9)	9	Svært vanlige (22,9)	9,8
Anemi†	Svært vanlige (11,7)	5,8	Svært vanlige (24,2)	9,4
Lymfocytose	Mindre vanlige (0,4)	0,4	Mindre vanlige (0,7)	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Tumorlysesyndrom	Vanlige (1,8)	1,3	Vanlige (1,3)	1,3
Nevrologiske sykdommer				
Hodepine	Svært vanlige (43)	0,9	Svært vanlige (30,3)	1,3
Svimmelhet	Svært vanlige (23,8)	0	Svært vanlige (14,5)	0,7
Hjertesykdommer				
Atrieflimmer/-flutter†	Vanlige (3,1)	0,9	Vanlige (6,7)	4,0
Karsykdommer				
Blåmerker†	Svært vanlige (38,6)	0	Svært vanlige (14,1)	0,3
Bloduttredelse	Svært vanlige (27,4)	0	Svært vanlige (11,1)	0
Petekkier	Svært vanlige (11,2)	0	Vanlige (2,0)	0
Ekkymose	Vanlige (3,1)	0	Vanlige (3,0)	0,3
Blødning/hematom†	Svært vanlige (17,5)	1,3	Svært vanlige (15,5)	1,0
Gastrointestinal blødning	Vanlige (3,6)	0,9	Mindre vanlige (0,3)	0
Intrakraniell blødning	Mindre vanlige (0,9)	0	Ikke kjent	0
Hypertensjon†	Svært vanlige (13,5)	3,6	Svært vanlige (12,5)	5,7
Epistakse	Vanlige (8,5)	0	Vanlige (2,7)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Pneumonitt‡	-	-	Vanlige (2,4)	0,3
Gastrointestinale sykdommer				
Diaré	Svært vanlige (43,9)	4,5	Svært vanlige (37,4)	3,0
Kvalme	Svært vanlige (26,9)	0	Svært vanlige (42,8)	1,3

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297	
MedDRA organklasse og MedDRA-term	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Forstoppelse	Svært vanlige (20,2)	0	Svært vanlige (24,6)	1,0
Oppkast	Svært vanlige (19,3)	0,9	Svært vanlige (25,6)	0,7
Magesmerter†	Svært vanlige (14,8)	1,3	Svært vanlige (12,1)	2,0
Hud- og underhudssykdommer				
Utslett†	Svært vanlige (30,9)	1,8	Svært vanlige (39,1)	9,8
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Muskel- og skjelettsmerter†	Svært vanlige (44,8)	2,2	Svært vanlige (34,3)	3,7
Artralgi	Svært vanlige (26,9)	1,3	Svært vanlige (17,5)	0,7
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Utmattelse	Svært vanlige (30,5)	1,8	Svært vanlige (29,3)	2,7
Asteni	Vanlige (7,6)	0,4	Svært vanlige (10,4)	1,0
Undersøkelser¶				
Redusert absolutt antall nøytrofile§	Svært vanlige (57,4)	35	Svært vanlige (76,8)	56,6
Reduksjon av blodplater§	Svært vanlige (46,2)	10,8	Svært vanlige (69,4)	17,8
Redusert hemoglobin§	Svært vanlige (43,9)	9	Svært vanlige (79,5)	10,8
Forhøyet alaninaminotransferase‡	-	-	Vanlige (9,1)	4,4
Forhøyet aspartataminotransferase‡	-	-	Vanlige (8,1)	3,0

*Ifølge NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

†Inkludert flere bivirkningsbegrep.

‡Ett tilfelle med dødelig utfall ble rapportert.

§Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke rapporterte bivirkninger.

¶Presentert som verdier i henhold til CTCAE-grad.

‡Bivirkning kun for Calquence + BR-armen i ECHO-studien.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Seponering og dosereduksjon grunnet bivirkninger

Det ble rapportert om seponering grunnet bivirkninger hos 14,6 % av de 1478 pasientene som ble behandlet med Calquence som monoterapi. De viktigste bivirkningene inkluderte pneumoni, trombocytopeni og diaré. Dosereduksjon grunnet bivirkninger ble rapportert hos 5,9 % av pasientene. De viktigste bivirkningene inkluderte hepatitt B-reaktivering, sepsis og diaré.

Det ble rapportert om seponering grunnet bivirkninger hos 10,8 % av de 223 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med obinutuzumab. De viktigste bivirkningene inkluderte pneumoni, trombocytopeni og diaré. Dosereduksjon grunnet bivirkninger ble rapportert hos 6,7 % av pasientene. De viktigste bivirkningene inkluderte nøytropeni, diaré og oppkast.

Det ble rapportert om seponering grunnet bivirkninger hos 42,8 % av de 297 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab. De viktigste bivirkningene inkluderte covid-19, covid-19-pneumoni, nøytropeni og pneumoni. Dosereduksjon på grunn av bivirkninger ble rapportert hos 10,1 % av pasientene. De viktigste bivirkningene inkluderte nøytropeni og kvalme.

Eldre

Av de 1478 pasientene i kliniske studier av Calquence som monoterapi, var 42 % eldre enn 65 år og yngre enn 75 år, og 20,6 % var 75 år eller eldre. Ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og effekt ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter.

Av de 223 pasientene i kliniske studier av Calquence i kombinasjon med obinutuzumab, var 47 % eldre enn 65 år og yngre enn 75 år, og 26 % var 75 år eller eldre. Ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og effekt ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av akalabrutinib og symptomer på overdose er ikke fastslått. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk behandling skal igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EL02.

Virkningsmekanisme

Akalabrutinib er en selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleren til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse.

Akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, danner en kovalent binding med cysteinenheten i BTKs aktive sete, noe som gir irreversibel inaktivering av BTK med minimalt med off-target interaksjoner.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med B-cellemaligniteter som fikk en dose på 100 mg akalabrutinib to ganger daglig, ble median steady state BTK-binding på ≥ 95 % i perifert blod opprettholdt i 12 timer, og førte til inaktivering av BTK gjennom hele det anbefalte doseintervallet.

Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av akalabrutinib på QTc-intervallet ble evaluert hos 46 friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner i en randomisert, dobbeltblindet, robust QT-studie med placebo og positive kontroller.

Supraterapeutisk dose på 4 ganger den maksimale anbefalte dosen av Calquence ga ingen klinisk relevant forlengelse av QT/QTc-intervallet (f.eks. ikke større enn eller lik 10 ms) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3).

Klinisk effekt og sikkerhet

Pasienter med tidligere ubehandlet KLL

Sikkerhet og effekt av Calquence ved tidligere ubehandlet KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ELEVATE-TN) hos 535 pasienter. Pasientene ble behandlet med Calquence i kombinasjon med obinutuzumab, Calquence som monoterapi eller obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil. Pasienter som var 65 år eller eldre, eller mellom 18 og 65 år med andre sykdomstilstander, ble inkludert i ELEVATE-TN. 27,9 % av pasientene som ble inkludert hadde en CrCl på < 60 ml/min. Av pasientene som var < 65 år, hadde 16,1 % en median CIRS-G-skår på 8. Bruk av antitrombotiske legemidler var tillatt i studien. Pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller ekvivalente vitamin-K-antagonister ble ekskludert.

Pasientene ble randomisert 1:1:1 i tre armer til å få

- Calquence i kombinasjon med obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg ble gitt to ganger daglig med start på syklus 1 dag 1 inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Obinutuzumab ble gitt i opptil 6 behandlingssykluser med start på syklus 2 dag 1. Obinutuzumab 1000 mg ble gitt på dag 1 og 2 (100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2), 8 og 15 av syklus 2 etterfulgt av 1000 mg på dag 1 i syklus 3 til 7. Hver syklus var på 28 dager.
- Calquence som monoterapi: Calquence 100 mg ble gitt to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil (GClb): Obinutuzumab og klorambucil ble gitt i opptil 6 behandlingssykluser. Obinutuzumab 1000 mg ble gitt på dag 1 og 2 (100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2), 8 og 15 i syklus 1 etterfulgt av 1000 mg på dag 1 i syklus 2 til 6. Klorambucil 0,5 mg/kg ble gitt på dag 1 og 15 i syklus 1 til 6. Hver syklus var på 28 dager.

Pasientene ble stratifisert etter 17p-delesjon mutasjonsstatus (tilstedeværelse versus fravær), ECOG performance-status (0 eller 1 versus 2) og geografisk region (Nord-Amerika og Vest-Europa versus andre regioner). Etter bekreftet sykdomsprogresjon krysset 45 pasienter randomisert til GClb-armen over til armen med Calquence monoterapi. Tabell 6 sammenfatter baseline-demografi og sykdomskaraktistika i studiepopulasjonen.

Tabell 6. Pasientkaraktistika ved baseline hos (ELEVATE-TN)-pasienter med tidligere ubehandlet KLL

Karakteristika	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
Alder, år; median (variasjonsbredde)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Menn; %	62	62	59,9
Kaukasisk; %	91,6	95	93,2
ECOG performance-status 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Median tid fra diagnose (måneder)	30,5	24,4	30,7
Bulky sykdom med lymfeknuter ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetisk/FISH-kategori; %			
17p-delesjon	9,5	8,9	9
11q-delesjon	17,3	17,3	18,6
TP53-mutasjon	11,7	10,6	11,9
Ikke-mutert IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleks karyotype (≥ 3 avvik)	16,2	17,3	18,1
Rai stadium; %			

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

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) i Calquence+G-armen versus GClb-armen evaluert av et uavhengig granskningsutvalg (IRC) ut ifra kriteriene fra International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008, inkludert en avklaring av behandlingsrelatert lymfocytose (Cheson 2012). Ifølge IRC indikerte PFS en 90 % statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter som tidligere var ubehandlet for KLL i Calquence+G-armen sammenlignet med GClb-armen etter en median oppfølging på 28,3 måneder. Effekteresultatene er presentert i tabell 7.

Tabell 7. Effekteresultater etter IRC-vurdering hos (ELEVATE-TN)-pasienter med KLL

	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
Progresjonsfri overlevelse*			
Antall tilfeller (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dødelige utfall (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Median (95 % KI), måneder	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 måneders estimat, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Totaloverlevelse^a			
Dødelige utfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hasard ratio (95 % KI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Beste totale responsrate* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % KI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-verdi	< 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)

KI = Konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; CR = komplett respons; CRi = komplett respons med ufullstendig gjenoppretting av blodcellenivåer; nPR = nodulær partiell respons; PR = partiell respons.

*Etter IRC-vurdering.

[†]Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell.

^a Median OS ikke nådd i begge armene.

PFS-resultatene for Calquence med eller uten obinutuzumab var konsekvente på tvers av undergruppene, inkludert høyrisikotilfeller. I KLL-populasjonen med høy risiko (17p-delesjon, 11q-delesjon, TP53-mutasjon eller ikke-mutert IGHV), var PFS HRs for Calquence med eller uten obinutuzumab versus obinutuzumab pluss klorambucil, på henholdsvis 0,08 [95 % KI (0,04, 0,15)] og 0,13 [95 % KI (0,08, 0,21)].

Tabell 8. Undergruppeanalyse av PFS (ELEVATE-TN-studien)

	Calquence som monoterapi			Calquence+G		
	N	Hasardratio	95 % KI	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle forsøkspersoner	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
17P-delesjon						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nei	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutasjon						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nei	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
17P-delesjon og/eller TP53-mutasjon						
Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nei	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV-mutasjon						
Mutert	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Ikke-mutert	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
11q-delesjon						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nei	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Kompleks Karyotype						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nei	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

I henhold til langtidsdataene var median oppfølging 58,2 måneder for Calquence+G-armen, 58,1 måneder for Calquence-armen og 58,2 måneder for GClb-armen. Median utprøvervurdert PFS for Calquence+G og Calquence som monoterapi ble ikke nådd og var 27,8 måneder i GClb-armen. Ved tidspunktet for siste data-cutoff hadde totalt 72 pasienter (40,7 %) opprinnelig randomisert til GClb-armen krysset over til Calquence som monoterapi. Median totaloverlevelse hadde ikke blitt nådd i noen av armene, og det hadde vært totalt 76 dødsfall: 18 (10,1 %) i Calquence+G-armen, 30 (16,8 %) i armene som fikk Calquence som monoterapi, og 28 (15,8 %) i GClb-armen.

Tabell 9. Effekteresultater etter utprøverens vurdering (INV-vurdering) hos (ELEVATE-TN)-pasienter med KLL

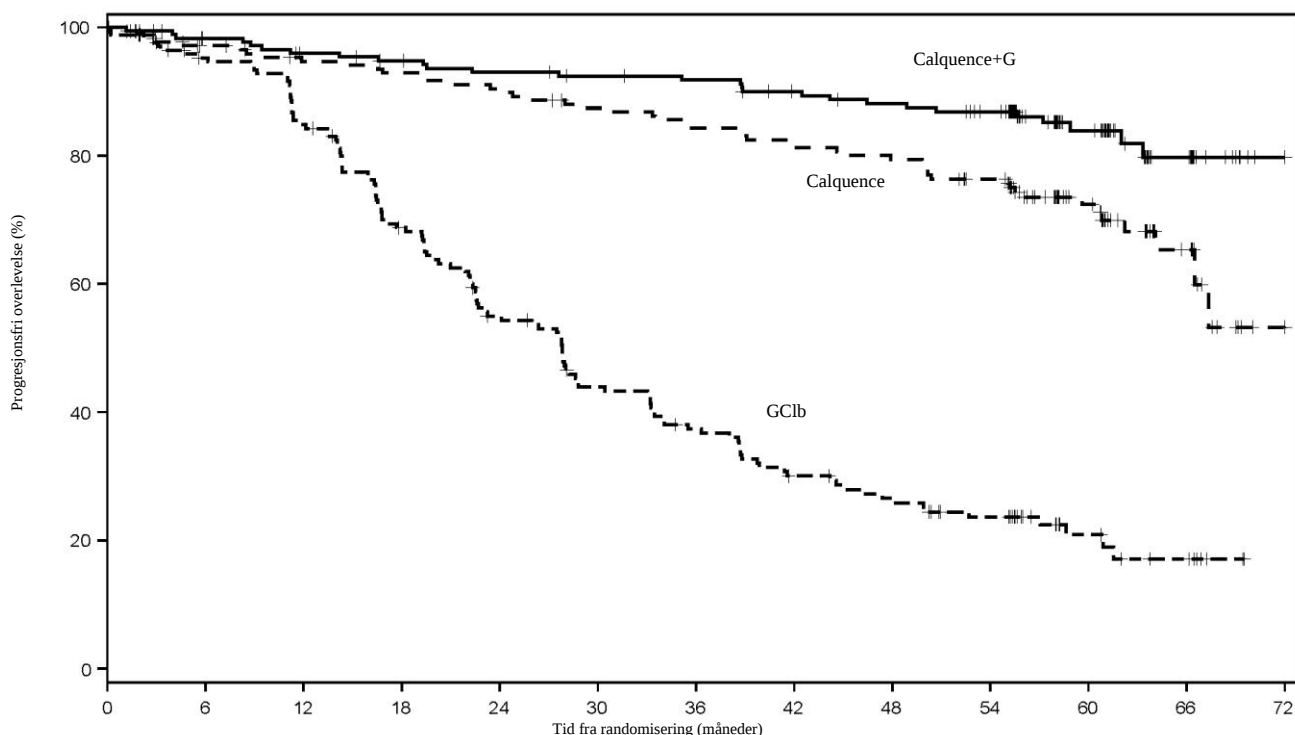
	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
Progresjonsfri overlevelse			
Antall tilfeller (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Dødelige utfall (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Median (95 % KI), måneder*	NR	NR (66,5, NR)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95 % KI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	–
Totaloverlevelse			
Dødelige utfall (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard ratio (95 % KI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	–

KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; NR = ikke nådd.

*95 % konfidensintervall basert på Kaplan-Meier-estimering.

†Estimat basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hazardmodell for hazard ratio (95 % KI) stratifisert etter 17p-delesjon status (ja eller nei).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for INV-vurdert PFS hos (ELEVATE-TN)-pasienter med KLL (ITT-populasjon)



Måned	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

Pasienter med KLL som har mottatt minst en tidligere behandling

Sikkerheten og effekten av Calquence ved tilbakefall eller refraktær KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ASCEND) hos 310 pasienter som hadde fått minst en tidligere behandling, unntatt BCL-2-hemmere eller B-cellerreseptorhemmere. Pasientene fikk

Calquence som monoterapi eller utprøverens valg av enten idelalisib pluss rituksimab eller bendamustin pluss rituksimab. Studien tillot at pasientene fikk antitrombotiske legemidler. Pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller ekvivalente vitamin-K-antagonister ble ekskludert.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten:

- Calquence 100 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller
- Utprøverens valg:
 - Idelalisib 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med rituksimab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i den første syklusen, etterfulgt av 4 doser á 500 mg/m² i.v. gitt annenhver uke, deretter 3 doser gitt hver 4. uke, totalt 8 infusjoner.
 - Bendamustin 70 mg/m² (dag 1 og 2 i hver 28-dagers syklus) i kombinasjon med rituksimab (375 mg/m²/500 mg/m²) på dag 1 i hver 28-dagers syklus i opptil 6 sykluser.

Pasientene ble stratifisert etter 17p-delesjon mutasjonsstatus (til stede versus fravær), ECOG performance status (0 eller 1 versus 2) og antall tidligere behandlinger (1 til 3 versus ≥ 4). Etter bekreftet sykdomsprogresjon byttet 35 av pasientene som var randomisert etter utprøverens valg til å få enten idelalisib pluss rituksimab eller bendamustin pluss rituksimab, over (crossover) til Calquence-armen. Tabell 10 sammenfatter baseline-demografien og sykdomskarakteristika i studiepopulasjonen.

Tabell 10. Pasientkarakteristika ved baseline hos (ASCEND-)pasienter med KLL

Karakteristika	Calquence som monoterapi N = 155	Utprøverens valg idelalisib + rituksimab eller bendamustin + rituksimab N = 155
Alder, år; median (variasjonsbredde)	68 (32-89)	67 (34-90)
Menn; %	69,7	64,5
Kaukasisk; %	93,5	91,0
ECOG performance status; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Median tid fra diagnose (måneder)	85,3	79,0
Bulky sykdom med lymfeknuter ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Median antall tidligere KLL-behandlinger (variasjonsbredde)	1 (1-8)	2 (1-10)
Antall tidligere KLL-behandlinger; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetisk/FISH-kategori; %		
17p-delesjon	18,1	13,5
11q-delesjon	25,2	28,4
TP53-mutasjon	25,2	21,9
Ikke-mutert IGHV	76,1	80,6
Kompleks karyotype (≥ 3 unormalheter)	32,3	29,7
Rai stadium; %		
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

Det primære endepunktet var PFS evaluert ut ifra kriteriene fra IRC IWCLL 2008 med innlemmelse av oppklaringen for behandlingsrelatert lymfocytose (Cheson 2012). Med en median oppfølging på 16,1 måneder, indikerte PFS en 69 % statistisk signifikant reduksjon i risikoen for død eller progresjon for pasienter i Calquence-armen. Effekteresultatene er presentert i tabell 11. Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 2.

Tabell 11. Effekteresultater etter IRC-vurdering hos (ASCEND-)pasienter med KLL

	Calquence som monoterapi N = 155	Utprøverens valg av idelalisib + rituksimab eller bendamustin + rituksimab N = 155
Progresjonsfri overlevelse*		
Antall tilfeller (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dødelige utfall (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Median (95 % KI), måneder	NR	16.5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95 % CI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-verdi	< 0,0001	
15-måneders estimat, % (95 % KI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Totaloverlevelse^a		
Dødelige utfall (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hasard ratio (95 % KI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Beste totale responsrate* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(95 % KI)	(74,4, 86,6)	(68,1, 81,6)
P-verdi	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Varighet av respons (DoR)		
Median (95 % KI), måneder	NR	13,6 (11,9, NR)

KI = konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; CR = komplett respons; CRi = komplett respons med ufullstendig gjenoppretting av blodcellenivåer; nPR = nodulær partiell respons; PR = partiell respons; PD = progressiv sykdom.

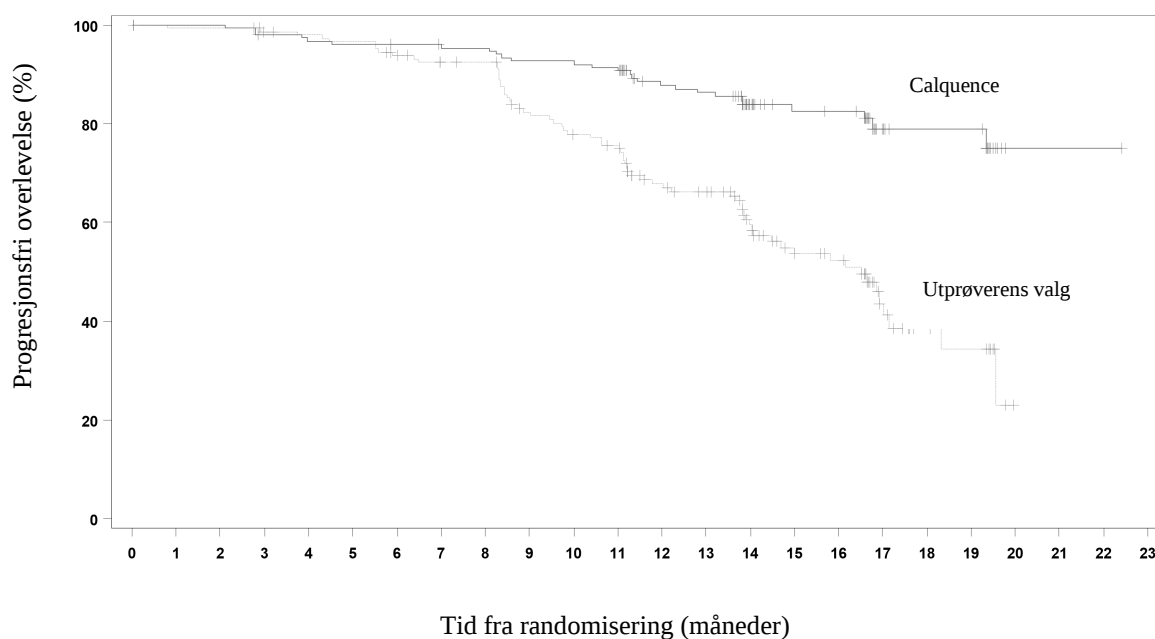
*Etter IRC-vurdering.

^a Median OS ikke nådd i begge armene. P < 0,6089 for OS.

**CRi og nPR har verdier på 0.

[†]Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve av IRC-evaluert PFS hos (ASCEND)-pasienter med KLL (ITT-populasjon)



Antall pasienter i risiko																								
Måned	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
Utprøverens valg	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Resultater for PFS for Calquence var konsekvent på tvers av undergruppene, inkludert høyrisikotilfeller. I KLL-populasjonen med høy risiko (17p-delesjon, 11q-delesjon, TP53-mutasjon og ikke-mutert IGHV), var PFS HR 0,27 [95 % KI (0,17, 0,44)].

Tabell 12. Undergruppeanalyse av IRC-evaluert PFS (ASCEND-studien)

	Calquence som monoterapi		
	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle forsøkspersoner	155	0,30	(0,19, 0,48)
17P-delesjon			
Ja	28	0,21	(0,07, 0,68)
Nei	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutasjon			
Ja	39	0,24	(0,11, 0,56)
Nei	113	0,33	(0,20, 0,57)
17P-delesjon eller TP53-mutasjon			
Ja	45	0,21	(0,09, 0,48)
Nei	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutasjon			
Mutert	33	0,32	(0,11, 0,94)
Ikke-mutert	118	0,32	(0,19, 0,52)
11q-delesjon			
Ja	39	0,28	(0,11, 0,70)
Nei	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleks karyotype			
Ja	50	0,32	(0,16, 0,63)
Nei	97	0,23	(0,12, 0,44)

I den endelige analysen, med en median oppfølging på 46,5 måneder for Calquence og 45,3 måneder for IR/BR, ble det observert en 72 % reduksjon i risiko for utprøvert sykdomsprogressjon eller død for pasienter i Calquence-armen. Median utprøvert PFS ble ikke nådd for Calquence og var på 16,8 måneder for IR/BR. Effektsresultater etter utprøvers vurdering (INV) er presentert i tabell 13. Kaplan-Meier-kurven for INV-vurdert PFS er vist i figur 3.

Tabell 13. Effektsresultater for den endelige analysen etter INV-vurdering hos (ASCEND)-pasienter med KLL

	Calquence som monoterapi N = 155	Utprøverens valg av idelalisib + rituksimab eller bendamustin + rituksimab N = 155
Progresjonsfri overlevelse		
Antall tilfeller (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Dødelige utfall (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Median (95 % KI), måneder	NR	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95 % KI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Totaloverlevelse ^a		
Dødelige utfall (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hasard ratio (95 % KI) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

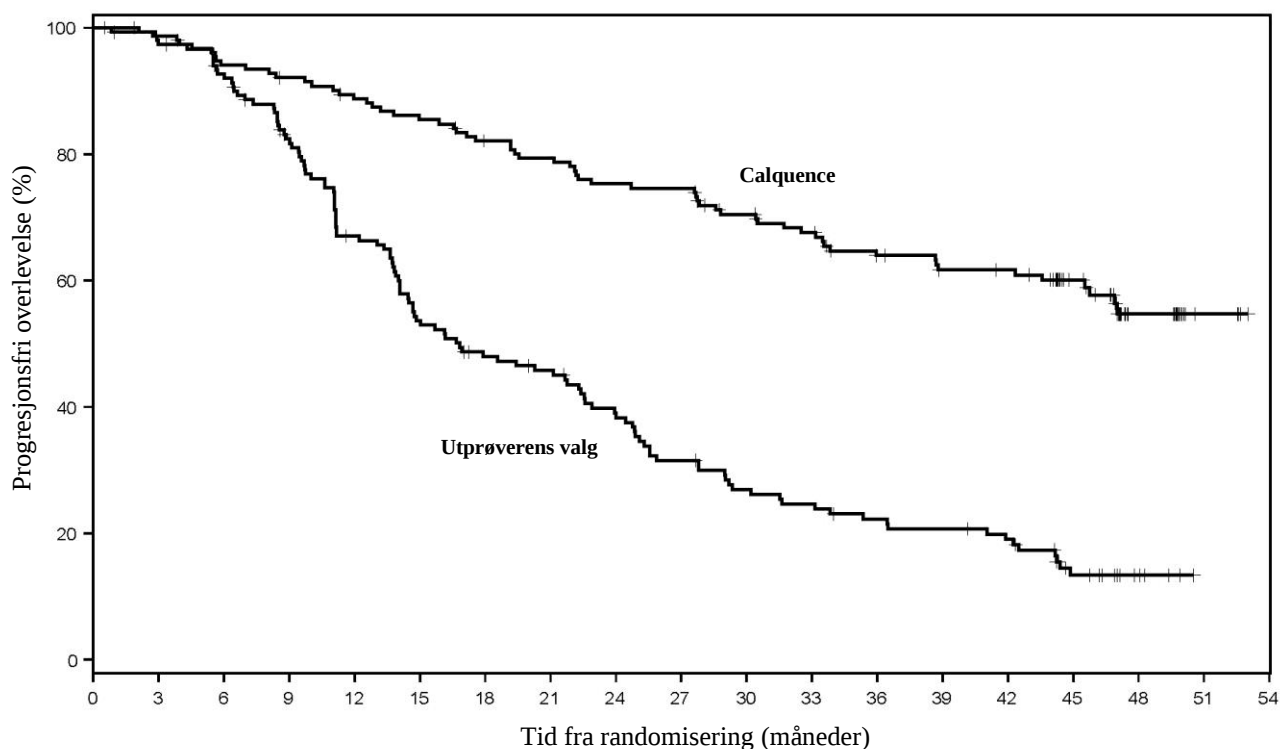
KI = konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; PD = progredierende sykdom

^aEtter INV-vurdering.

^aMedian OS ikke nådd i begge armene P =0,0783 for OS.

[†]Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for INV-vurdert PFS ved endelig analyse hos (ASCEND)-pasienter med KLL



Måned	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
Utprøvers valg	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Resultater for utprøvervurdert PFS i den endelige analysen for Calquence var konsekvent på tvers av undergruppene, inkludert høyrisikotilfeller, og sammenfalt med den primære analysen.

Pasienter med tidligere ubehandlet MCL

Sikkerheten og effekten av Calquence hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL ble vurdert i ECHO, en randomisert, dobbeltblind, multisenter, placebokontrollert fase 3-studie. ECHO rekrutterte 598 pasienter i alderen 65 år og eldre med bekreftet MCL som var tidligere ubehandlet.

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 i 2 armer til å motta:

- Calquence pluss bendamustin og rituksimab (Calquence + BR)-armen – Calquence 100 mg ble administrert to ganger daglig fra dag 1 i syklus 1, kontinuerlig. Bendamustin, 90 mg/m², ble administrert intravenøst over et tidsrom på 30 minutter på dag 1 og 2 i hver av seks 28-dagers sykluser, og rituksimab, 375 mg/m², ble administrert intravenøst på dag 1 i hver av seks 28-dagers sykluser. Calquence + BR ble administrert i maksimalt 6 behandlingssykluser (induksjonsbehandling).
- Placebo pluss bendamustin og rituksimab (placebo + BR)-armen – Placebo ble administrert to ganger daglig fra dag 1 i syklus 1, kontinuerlig. Bendamustin, 90 mg/m², ble administrert intravenøst over et tidsrom på 30 minutter på dag 1 og 2 i hver av seks 28-dagers sykluser, og rituksimab, 375 mg/m², ble administrert intravenøst på dag 1 i hver av seks 28-dagers sykluser. Placebo + BR ble administrert i maksimalt 6 behandlingssykluser (induksjonsbehandling).

Calquence eller placebo ble administrert kontinuerlig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Etter induksjonsbehandlingen fikk pasienter som oppnådde respons (PR eller CR), vedlikeholdsbehandling med rituksimab med 375 mg/m² på dag 1 i annenhver syklus i maksimalt 12 ytterligere doser opptil syklus 30. Pasienter som var randomisert til placebo + BR-armen, og som hadde bekreftet PD, kunne bytte til monoterapi med Calquence 100 mg to ganger daglig inntil andre sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Randomiseringen av pasienter ble stratifisert basert på geografisk region (Nord-Amerika versus Vest-Europa versus andre) og forenklet MIPI-skår (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0–3 versus 4–5 versus 6–11).

Median alder var 71 år (65–86), 70,7 % var menn, 78,3 % var hvite, 93,1 % hadde en ECOG-performance-status på 0–1. Forenklet MIPI-skår var lav (0–3) hos 33,1 %, moderat (4–5) hos 42,8 % og høy (6–11) hos 24,1 % av pasientene. Totalt 37,7 % av pasientene hadde tumormasse ≥ 5 cm, og 86 % hadde sykdom i Ann Arbor stadium IV. Aggressive varianter av MCL, som blastoide og pleomorfe former, ble observert hos henholdsvis 7,7 % og 5,5 % av pasientene. Totalt 47,8 % pasienter hadde en Ki-67-poengsum på ≥ 30 %. Karakteristika ved baseline var like for begge behandlingsgruppene.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC) ifølge Lugano Classification for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 2014 hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL. Total responsrate (ORR) ble i tillegg vurdert ved hjelp av IRC.

IRC-vurdert PFS ble vurdert ved en median oppfølging på 49,8 måneder.

Med ytterligere 6 måneders oppfølging fra den primære PFS-analysen og en median oppfølging på 63,0 måneder var ikke median total overlevelse oppnådd i noen av armene. Det forekom totalt 218 dødsfall: 105 (35,1 %) i Calquence + BR-armen og 113 (37,8 %) i placebo + BR-armen. Effekresultatene er presentert i tabell 14. Kaplan-Meier-kurvene for PFS er vist i figur 4.

Tabell 14. Effekresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL i ECHO

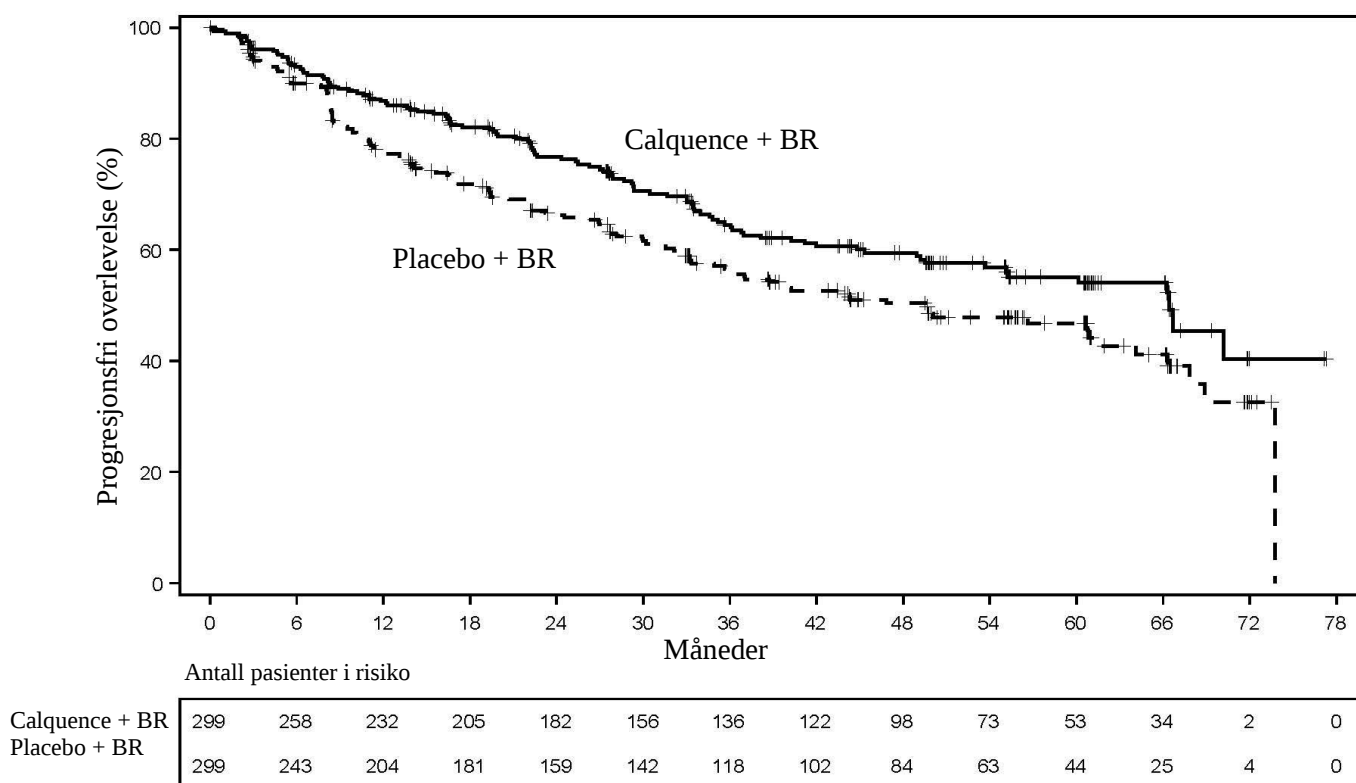
	Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
IRC-vurdert PFS		
Median (95 % KI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR [95 % KI] (stratifisert)*	0,73 (0,57, 0,94)	
p-verdi [‡]	0,0160	
IRC-vurdert ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % KI	87,3, 93,8	83,9, 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-verdi	0,2196	-

HR = hasard ratio, CR = komplett respons, PR = partiell respons, NE = ikke evaluerbar

*Stratifisert med randomiserte stratifiseringsfaktorer: geografiske regioner (Nord-Amerika, Vest-Europa, andre) og forenklet MIPI-skår (lav risiko [0 til 3], moderat risiko [4 til 5], høy risiko [6 til 11]) registrert via IXRS. Estimert basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell for hasard ratio (95 % KI).

[‡] Estimert basert på stratifisert log-rank-test for p-verdi.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for IRC-vurdert PFS hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL (ECHO)



Pasienter med MCL som har mottatt minst en tidligere behandling

Sikkerheten og effekten av CALQUENCE ved MCL ble evaluert i en åpen, multisenter, enarmet fase 2-studie (ACE-LY-004) hos 124 tidligere behandlede pasienter. Alle pasientene fikk CALQUENCE 100 mg oralt to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Studien inkluderte ikke pasienter som hadde fått tidligere behandling med enten BTK- eller BCL-2-hemmere. Det primære endepunktet var utprøvervurdert total responsrate (ORR) i henhold til Lugano-klassifiseringen for non-Hodgkins lymfom. Varighet av respons (DoR) var et ytterligere utfallsmål. Effekresultatene for den endelige (54 måneder) analysen er presentert i tabell 15.

I den endelige analysen var median alder 68 (variasjonsbredde 42 til 90) år, 79,8 % var menn, og 74,2 % var kaukasiske. Ved baseline hadde 92,8 % av pasientene en ECOG performance-status på 0 eller 1. Median tid fra diagnose var 46,3 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (variasjonsbredde 1 til 5), inkludert 17,7 % med tidligere stamcelletransplantasjon. De vanligste tidligere regimene var CHOP-basert (51,6 %) og ARA-C (33,9 %). Ved baseline hadde 37,1 % av pasientene minst en tumor med en lengste diameter på ≥ 5 cm, 72,6 % hadde ekstranodal involvering, inkludert 50,8 % med beinmargsinvolvering. Den forenklede MIPI-skåren (som inkluderer alder, ECOG-status, og laktatdehydrogenase og leukocyttall ved baseline) var intermediær hos 43,5 % og høy hos 16,9 % av pasientene.

Tabell 15. ORR og DOR ved den endelige analysen ved 54 måneder hos (ACE-LY-004)-pasienter med MCL

	Utprøvervurdert ved 54 måneder N = 124 n (%) (95 % KI*)
Total responsrate (ORR)	
Total responsrate	101 (81,5 %) (73,5, 87,9)
Komplett respons	59 (47,6 %) (38,5, 56,7)
Partiell respons	42 (33,9 %) (25,6, 42,9)
Ikke evaluerbar [†]	3 (2,4 %) (0,5, 6,9)
Varighet av respons (DoR)	
Median (måneder)	28,6 (17,5, 39,1)
KI = Konfidensintervall *95 % eksakt binomialt konfidensintervall. [†] Inkluderer forsøkspersoner uten adekvat sykdomsvurdering etter baseline.	

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Calquence i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av moden B-celle-neoplasme (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, ble studert hos friske forsøkspersoner og pasienter med B-cellemaligniteter. Akalabrutinib utviser doseproporsjonalitet, og både akalabrutinib og ACP-5862 utviser en nesten lineær PK ved dosering fra 75 til 250 mg. PK-populasjonsmodellering tyder på at PK til akalabrutinib og ACP-5862 er lignende på tvers av pasienter med ulike B-cellemaligniteter. Ved anbefalt dosering på 100 mg to ganger daglig hos pasienter med B-cellemaligniteter (inkludert KLL), var geometrisk gjennomsnitt av den daglige areal under plasmakonsentrasjonskurven over tid (AUC_{24t}) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for akalabrutinib henholdsvis 1679 ng•t/ml og 438 ng/ml, og for ACP-5862 henholdsvis 4166 ng•t/ml og 446 ng/ml ved steady state.

Absorpsjon

Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) var 0,5-1,5 timer for akalabrutinib og 1,0 time for ACP-5862. Den absolutte biotilgjengeligheten til Calquence var 25 %.

Effekt av mat på akalabrutinib

Hos friske forsøkspersoner påvirket ikke administrering av en enkelt dose på 75 mg akalabrutinib sammen med et fett- og kaloririkt måltid (ca. 918 kalorier, 59 gram karbohydrater, 59 gram fett og 39 gram proteiner) gjennomsnittlig AUC sammenlignet med dosering under fastende tilstand. Dette førte til at $C_{\max}$ ble redusert med 69 % og at $T_{\max}$ ble forsinket med 1-2 timer.

Distribusjon

Reversibel binding til humane plasmaproteiner var 99,4 % for akalabrutinib og 98,8 % for ACP-5862. Gjennomsnittlig blod til plasma-ratio *in vitro* var på 0,8 for akalabrutinib og 0,7 for ACP-5862. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) var omtrent 34 liter for akalabrutinib.

Biotransformasjon/metabolisme

In vitro blir akalabrutinib hovedsakelig metabolisert av CYP3A-enzymet, og i mindre grad av glutationkonjugering og amidhydrolyse. ACP-5862 ble identifisert som hovedmetabolitt i plasma, som videre ble metabolisert, primært ved CYP3A-mediert oksidasjon, med en geometrisk gjennomsnittlig eksponering (AUC) som var omtrent 2 til 3 ganger høyere enn eksponeringen for akalabrutinib. ACP-5862 er omtrent 50 % mindre potent enn akalabrutinib når det gjelder BTK-hemming.

In vitro-studier indikerer at akalabrutinib ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eller UGT2B7 ved kliniske relevante konsentrasjoner og det er lite sannsynlig at clearance av substratene til disse CYP-ene påvirkes.

In vitro-studier indikerer at ACP-5862 ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eller UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner og det er lite sannsynlig at clearance av substratene til disse CYP-ene påvirkes.

Interaksjoner med transportproteiner

In vitro-studier indikerer at akalabrutinib og ACP-5862 er substrater for P-gp og BCRP. Det er imidlertid lite sannsynlig at samtidig administrering av BCRP-hemmere vil resultere i klinisk relevante legemiddelinteraksjoner. Samtidig administrering av en OATP1B1-/1B3-hemmer (600 mg rifampin, enkeltdose) ga en økning i $C_{\max}$ og AUC for akalabrutinib med henholdsvis 1,2 ganger og 1,4 ganger (N = 24, friske forsøkspersoner), noe som ikke har klinisk relevant betydning.

Akalabrutinib og ACP-5862 hemmer ikke P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og MATE2-K ved klinisk relevante konsentrasjoner. Akalabrutinib kan hemme BCRP i tarm, mens ACP-5862 kan hemme MATE1 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.5). Akalabrutinib hemmer ikke MATE1, mens ACP-5862 hemmer ikke BCRP ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) til akalabrutinib etter en enkeltdose på 100 mg var 1 til 2 timer. $T_{1/2}$ til den aktive metabolitten ACP-5862, var omtrent 7 timer.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) etter oral administrering var 134 l/t for akalabrutinib og 22 l/t for ACP-5862 hos pasienter med B-cellemaligniteter.

Etter administrasjon av en enkeltdose med 100 mg radiomerket [^{14}C]-akalabrutinib dose hos friske forsøkspersoner, ble 84 % av dosen gjenfunnet i feces og 12 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Mindre enn 2 % av dosen ble utskilt som uendret akalabrutinib.

Spesielle populasjoner

Basert på PK-populasjonsanalyser hadde ikke alder (> 18 år), kjønn, etnisitet (kaukasisk, afroamerikansk) eller kroppsvekt noen klinisk betydning for effekten på PK for akalabrutinib og dets aktive metabolitt ACP-5862.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjort farmakokinetiske studier på bruk av Calquence hos pasienter under 18 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Akalabrutinib utskilles i liten grad via nyrene. Det er ikke gjennomført farmakokinetiske studier hos personer med nedsatt nyrefunksjon.

Basert på PK-populasjonsanalyser, er det ikke observert klinisk relevante forskjeller i PK hos 408 forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR mellom 60 og 89 ml/min/1,73 m² som estimert av MDRD) og 109 forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR mellom 30 og 59 ml/min/1,73m²), sammenlignet med 192 forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR større enn eller lik 90 ml/min/1,73m²). Farmakokinetikken til akalabrutinib har ikke blitt fastsatt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR mindre enn 29 ml/min/1,73m²) eller nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse. Pasienter med kreatinin-nivåer over 2,5 ganger fastsatt ULN ble ikke inkludert i de kliniske studiene (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Akalabrutinib metaboliseres i leveren. Spesialiserte studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon viste at sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 6), økte eksponeringen for akalabrutinib (AUC) med 1,9 ganger, 1,5 ganger og 5,3 ganger hos personer med henholdsvis lett (n = 6) (Child-Pugh A), moderat (n = 6) (Child-Pugh B) og alvorlig (n = 8) (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Personer i gruppen med moderat nedsatt leverfunksjon hadde imidlertid ikke signifikante endringer i markører relevant for eliminasjonskapasiteten for legemidler, slik at effekten av moderat nedsatt leverfunksjon var sannsynligvis underestimert i denne studien. Basert på en PK-populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom personer med lett (n = 79) eller moderat (n = 6) nedsatt leverfunksjon (total bilirubin mellom 1,5 og 3 ganger ULN og uavhengig av ASAT) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 613) (total bilirubin og ASAT innenfor ULN) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med akalabrutinib.

Gentoksisitet/mutagenitet/fototoksisitet

Akalabrutinib var ikke mutagen i bakteriell reversmutasjonstest, i en *in vitro* kromosom-aberrasjonstest eller i en *in vivo* mikronukleustest i beinmarg hos mus.

Basert på *in vitro* fototoksisitetstester med 3T3-cellelinje vurderes akalabrutinib å ha lav risiko for fototoksisitet hos mennesker.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I rotter ble det sett mikroskopiske funn i pankreas av minimal til mild alvorlighetsgrad (blødninger/pigmentering/inflammasjon/fibrose i celleøyer) ved alle dosenivåer. Ikke-skadelig funn i nyrene (tubulær basofili, tubulær regenerasjon og inflammasjon) av minimal til mild alvorlighetsgrad

ble observert i studier med opptil 6 måneders varighet og med nivå for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) på 30 mg/kg/dag i rotter. Den gjennomsnittlige eksponeringen (AUC) ved NOAEL i hunn- og hannrotter samsvarer med henholdsvis 0,6 ganger og 1 ganger den kliniske eksponeringen ved den anbefalte doseringen på 100 mg to ganger daglig. Det laveste observerte bivirkningsnivået (LOAEL) der reversibel nyreskade (moderat tubulær degenerasjon) og leverskade (individuell hepatocyttnekrose) ble observert i den kroniske studien på rotter, var 100 mg/kg/dag. Dette ga en eksponeringsmargin på 4.2 ganger den kliniske eksponeringen ved den anbefalte doseringen på 100 mg to ganger daglig. I studier med 9 måneders varighet hos hunder var NOAEL 10 mg/kg/dag, som samsvarer med en eksponering på 3 ganger klinisk AUC ved anbefalt klinisk dose. Det ble sett minimal tubulær degenerasjon i nyrene, svak reduksjon i miltvekt og forbigående minimal til lett nedgang i erytrocyttmassen og økning i ALAT og ALP ved 30 mg/kg/dag (9 ganger den kliniske AUC) i hunder. Hjertetoksisitet i rotter (myokardblødning, inflammasjon, nekrose) og hunder (perivaskulær/vaskulær inflammasjon) ble bare observert i dyr som døde under studiene ved doser over maksimal tolerert dose (MTD). Eksponeringen i rotter og hunder med hjertefunn var på henholdsvis minst 6,8 ganger og 25 ganger klinisk AUC. Reverserbarhet av hjertefunnene kunne ikke evalueres da disse funnene bare ble observert ved doser over MTD.

Reproduksjonstoksisitet

Det er ikke observert påvirkning på fertilitet i hann- eller hunnrotter ved eksponeringer på henholdsvis 10 eller 9 ganger klinisk AUC ved anbefalt dosering.

Det er ikke observert påvirkning på embryoføtal utvikling og overlevelse i drektige rotter, ved eksponering på omtrent 9 ganger AUC som oppnås hos pasienter ved den anbefalte dosen på 100 mg to ganger daglig. I to reproduksjonsstudier utført på rotter ble det observert dystoki (forlenget/vanskelig fødsel) ved eksponeringer på > 2,3 ganger den kliniske eksponeringen ved 100 mg to ganger daglig. Tilstedeværelsen av akalabrutinib og dets aktive metabolitt ble bekreftet i føtalt rotteplasma. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt ble funnet i melk fra diegivende rotter.

I en embryoføtal studie utført på drektige kaniner ble det observert redusert føtal kroppsvekt og forsinket ossifisering ved eksponeringsverdier som gav maternell toksisitet og som var 2,4 ganger AUC ved anbefalt dosering hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Maisstivelse, delvis pregelatinisert
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstivelseglykolat

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Indigokarmin (E132)

Trykkfarge

Skjellakk
Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blister med sol/måne-symboler som inneholder 6 eller 8 harde kapsler. Esker med 56 eller 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calquence 100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg akalabrutinib (som akalabrutinib-maleat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Oransje, oval, bikonveks 7,5 x 13 mm tablett, preget med «ACA 100» på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Calquence som monoterapi, eller i kombinasjon med obinutuzumab, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Calquence som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.

Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som ikke er kvalifiserte for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

Calquence som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) som ikke tidligere har fått behandling med en BTK-hemmer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dette legemidlet skal igangsettes og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen av Calquence som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler er 100 mg akalabrutinib to ganger daglig (tilsvarer en total daglig dose på 200 mg).

Doseringsintervallet er på ca. 12 timer.

Behandling med Calquence bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Ved kombinasjonsbehandling se preparatomtalen for hvert enkelt legemiddel vedrørende informasjon om dosering (mer informasjon om kombinasjonsbehandling finnes i pkt. 5.1).

Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Calquence skal administreres på dag 1 av syklus 1 (hver syklus er på 28 dager) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Bendamustin skal administreres med 90 mg/m² på dag 1 og 2 i hver syklus i totalt 6 sykluser. Rituksimab skal administreres med 375 mg/m² på dag 1 i hver syklus i totalt 6 sykluser. Pasienter som oppnår respons (delvis respons [PR] eller komplett respons [CR]) etter de første 6 syklusene, kan få rituksimab som vedlikeholdsbehandling med 375 mg/m² på dag 1 i annenhver syklus i maksimalt 12 ytterligere doser, med start i syklus 8 og opptil syklus 30.

Dosejusteringer

Bivirkninger

Anbefalte dosejusteringer av Calquence ved bivirkninger av grad ≥ 3 hos pasienter som får Calquence som monoterapi og Calquence i kombinasjon med obinutuzumab, er gitt i tabell 1.

Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger av grad ≥ 3 hos pasienter som får Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, er gitt i tabell 2.

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger*

Bivirkninger	Bivirkningsforekomst	Dosejustering (Startdose = 100 mg ca. hver 12. time)
Grad 3 trombocytopeni med blødning, Grad 4 trombocytopeni eller Grad 4 nøydropeni med varighet i mer enn 7 dager Grad 3 eller høyere av ikke-hematologisk toksisitet	Første og andre	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad 1 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med 100 mg ca. hver 12. time.
	Tredje	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad 1 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med en redusert dose på 100 mg én gang daglig.
	Fjerde	Seponer Calquence

*Bivirkninger gradert av NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

Tabell 2. Anbefalte dosejusteringer for bivirkninger* av grad ≥ 3 hos pasienter som blir behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Bivirkning	Endring av bendamustin-dosen [†]	Endring av Calquence-dosen
Nøydropeni	Ved nøydropeni [‡] grad 3 eller grad 4: Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² .	Dersom nøydropeni grad 4 varer lenger enn 7 dager, skal behandling med Calquence avbrytes. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. og 3. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 4.

Bivirkning	Endring av bendamustin-dosen[†]	Endring av Calquence-dosen
	Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	bivirkningsforekomst.
Trombocytopeni	Ved trombocytopeni grad 3 eller grad 4: Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	Ved grad 3 trombocytopeni med signifikant blødning eller grad 4 skal behandlingen med Calquence avbrytes. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. og 3. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 3. bivirkningsforekomst for trombocytopeni med signifikant blødning. Seponer Calquence ved 4. bivirkningsforekomst.
Annen hematologisk toksisitet grad 4 [§] eller uhåndterbar toksisitet grad 3	Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad ≤ 2 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. og 3. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 4. bivirkningsforekomst.
Ikke-hematologiske toksisiteter grad 3 eller høyere	Avbryt behandlingen med bendamustin. Ved reduksjon av toksisitet til grad 1 eller baseline-nivå, kan bendamustin gjenopptas med 70 mg/m ² . Seponer bendamustin dersom ytterligere dosereduksjon er nødvendig.	Avbryt behandlingen med Calquence. Ved reduksjon av toksisitet til grad 2 eller baseline, kan behandlingen med Calquence gjenopptas med startdose (1. bivirkningsforekomst) eller med redusert frekvens med 100 mg én gang daglig (2. bivirkningsforekomst). [¶] Seponer Calquence ved 3. bivirkningsforekomst.

*Bivirkninger gradert ifølge NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

[†]For eventuelle toksisiteter som ikke er angitt i denne tabellen, se den lokale preparatomtalen for bendamustin.

[‡]Vurder bruk av myeloide vekstfaktorer før endring av bendamustin-dosen.

[§]Grad 4 lymfopeni er et forventet utfall ved behandling med bendamustin og rituksimab. Doseendring på grunn av lymfopeni forventes kun dersom det anses som klinisk viktig av lege, f.eks. ved assosierte gjentatte infeksjoner.

[¶]Etter legens vurdering kan dosen økes på nytt dersom pasienten tolererer en lavere dose i ≥ 4 uker.

Se preparatomtalen for hvert av legemidlene som brukes i kombinasjon med Calquence vedrørende ytterligere informasjon om håndtering av toksisitet.

Interaksjoner

Anbefalinger for bruk av Calquence med CYP3A-hemmere eller -induktorer er oppgitt i tabell 3 (se pkt. 4.5).

Tabell 3. Bruk av CYP3A-hemmere eller -induktorer

	Samtidig administrert legemiddel	Anbefalt bruk av Calquence
CYP3A-hemmere	Sterk CYP3A-hemmer	Unngå samtidig bruk. Avbryt behandlingen med Calquence dersom slike hemmere skal brukes i en kort periode (f.eks. antiinfektiva i opptil syv dager).
	Moderat CYP3A-hemmer	Ingen dosejustering. Overvåk pasienten nøye for bivirkninger ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere.
	Svak CYP3A-hemmer	Ingen dosejustering.
CYP3A-induktorer	Sterk CYP3A-induktor	Unngå samtidig bruk.

Akalabrutinibtabletter kan administreres samtidig med magesyrereduserende legemidler (protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister, antacida), til forskjell fra akalabrutinibkapsler, der samtidig bruk av syrereduserende legemidler fører til redusert opptak (se pkt. 4.5).

Glemt dose

Hvis en pasient glemmer en dose med Calquence med mer enn 3 timer, skal pasienten instrueres til å ta den neste dosen til vanlig tid. En dobbel dose av Calquence skal ikke tas som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke blitt utført noen spesifikke kliniske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ble behandlet i kliniske studier av Calquence. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (høyere enn 30 ml/min kreatinin-clearance). Væskebalansen skal opprettholdes, og serumkreatinin-nivåene skal overvåkes regelmessig. Calquence skal kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min kreatinin-clearance) dersom fordelene oppveier risikoen, og disse pasientene skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det finnes ingen data på bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som får dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, Child-Pugh B eller total bilirubin mellom 1,5 og 3 ganger øvre grense av normalverdi [ULN] og uavhengig av ASAT). Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon bør imidlertid overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det er ikke anbefalt å bruke Calquence hos pasienter med alvorlig nedsatt

leverfunksjon (Child-Pugh C eller total bilirubin > 3 ganger ULN og uavhengig av ASAT) (se pkt. 5.2).

Alvorlig hjertesykdom

Pasienter med alvorlig hjertesykdom ble ekskludert fra kliniske studier med Calquence.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Calquence hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Calquence er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele sammen med vann til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat (se pkt. 4.5). Tablettene skal ikke tygges, knuses, løses opp eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødninger

Alvorlige blødninger inkludert blødning i sentralnervesystemet og gastrointestinal blødning, noen med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Disse tilfellene har oppstått hos pasienter både med og uten trombocytopeni. Generelt var tilfeller av blødninger mindre alvorlige hendelser som omfattet blåmerker og petekkier (se pkt. 4.8).

Årsaken til blødningstilfellene er ikke fullstendig klarlagt.

Pasienter som bruker antitrombotiske legemidler, kan ha økt risiko for blødning. Forsiktighet skal utvises ved bruk av antitrombotiske legemidler. Vurder ekstra overvåkning for tegn på blødning når samtidig bruk er medisinsk nødvendig. Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke administreres samtidig med Calquence.

Vurder nytte opp mot risiko for seponering av behandling med Calquence i 3 dager før og etter kirurgi.

Infeksjoner

Alvorlige infeksjoner (bakterielle, virale eller fungale), inkludert fatale tilfeller, er sett hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Disse infeksjonene oppstod i hovedsak i fravær av nøytropeni, med nøytrophen infeksjon rapportert hos 10,1 % av pasientene som fikk monoterapi og 23,9 % av pasientene som fikk kombinasjonsterapi. Infeksjoner som skyldes reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) og herpes zoster-virus (HZV), aspergillose og progredierende multifokal leukoencefalopati (PML) har forekommet (se pkt. 4.8).

Reaktivering av virus

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus er rapportert hos pasienter som bruker Calquence. Hepatitt B-virus (HBV)-status bør fastslås før behandling med Calquence igangsettes. Hvis pasienten har en positiv hepatitt B-serologi, bør en spesialist på leversykdommer konsulteres før behandlingen startes

og pasienten bør overvåkes og behandles i henhold til lokale kliniske retningslinjer for å forebygge reaktivering av hepatitt B.

Progresierende multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med Calquence i sammenheng med tidligere eller samtidig immunosuppressiv behandling. Lege skal vurdere PML som differensialdiagnose hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer. Hvis PML mistenkes, skal hensiktsmessige diagnostiske undersøkelser foretas og behandlingen med Calquence skal avbrytes frem til PML er utelukket. Hvis det foreligger noen tvil, skal henvisning til nevrolog og egnede diagnostiske undersøkelser for PML vurderes. Dette inkluderer MR, fortrinnsvis med kontrast, testing av cerebrospinalvæske (CSV) for JC-virus-DNA og gjentatte nevrologiske evalueringer.

Vurder profylakse i henhold til standardbehandling hos pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner. Overvåk pasienter for tegn og symptomer på infeksjon og gi medisinsk hensiktsmessig behandling.

Cytopeni

Behandlingskrevende cytopenier av grad 3 eller 4, inkludert nøytropeni, anemi og trombocytopeni forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Fullstendig blodtelling bør utføres som medisinsk indisert (se pkt. 4.8).

Sekundære primærmaligniteter

Sekundære primærmaligniteter, inkludert hudkreft og ikke-hudrelatert kreft, forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Hudkreft ble ofte rapportert. Overvåk pasientene for tegn på hudkreft og anbefal å bruke solbeskyttelse (se pkt. 4.8).

Atrieflimmer

Atrieflimmer/flutter forekom hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombinasjon med andre legemidler. Overvåk for symptomer på atrieflimmer og atrieflutter (f.eks. palpitasjoner, svimmelhet, synkope, brystmerter, dyspné) og foreta EKG som medisinsk indisert (se pkt. 4.5 og 4.2). Hos pasienter som utvikler atrieflimmer under behandling med Calquence, skal det foretas en grundig vurdering av risikoen for tromboembolisk sykdom. Hos pasienter med høy risiko for tromboembolisk sykdom skal nøye kontrollert behandling med antikoagulanter og andre behandlingsalternativer til Calquence vurderes.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) har blitt rapportert ved behandling med Calquence. Pasienter som anses å ha risiko for TLS (f.eks. med stor tumormasse ved baseline) bør vurderes for mulig risiko for TLS og overvåkes nøye som klinisk indisert.

Interstitiell lungesykdom/pneumonitt

Interstitiell lungesykdom (ILS)/pneumonitt har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved MCL. Overvåk pasientene med tanke på lungesyntomer som kan tyde på ILS/pneumonitt (f.eks. hoste, dyspné eller hypoksi) og behandle ILS/pneumonitt som klinisk indisert.

Andre legemidler

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere med Calquence kan føre til økt eksponering for akalabrutinib og dermed økt risiko for toksisitet. Motsatt vil samtidig bruk av en CYP3A-induktor

kunne føre til redusert eksponering for akalabrutinib og dermed risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere skal unngås. Dersom slike hemmere skal brukes i en kort periode (som f.eks. antiinfektiva i opptil syv dager), skal behandlingen med Calquence avbrytes. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet hvis en moderat CYP3A-hemmer brukes (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer skal unngås på grunn av risiko for manglende effekt.

Calquence inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Akalabrutinib og dets aktive metabolitt blir primært metabolisert av cytokrom P450-enzymet 3A4 (CYP3A4), og begge substansene er substrater for P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP).

Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av akalabrutinib

CYP3A-/P-gp-hemmere

Samtidig bruk av en sterk CYP3A-/P-gp-hemmer (200 mg itraconazol én gang daglig i 5 dager) økte C_{max} og AUC for akalabrutinib med henholdsvis 3,9 ganger og 5,0 ganger hos friske forsøkspersoner (N = 17).

Samtidig bruk av sterke CYP3A-/P-gp-hemmere skal unngås. Dersom sterke CYP3A-/P-gp-hemmere (f.eks. ketokonazol, konivaptan, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posakonazol, vorikonazol) skal brukes i en kort periode, skal behandlingen med Calquence avbrytes (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (400 mg flukonazol som enkeltdose eller 200 mg isavuconazol som gjentatt dosering i 5 dager) økte C_{max} og AUC for akalabrutinib med 1,4 ganger til 2 ganger hos friske forsøkspersoner, mens C_{max} og AUC for den aktive metabolitten ACP-5862 ble redusert med 0,65 ganger til 0,88 ganger, sammenlignet med når akalabrutinib ble gitt alene. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere. Overvåk pasientene nøye for bivirkninger (se pkt. 4.2).

Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av akalabrutinib

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av en sterk CYP3A-induktor (600 mg rifampicin én gang daglig i 9 dager) reduserte C_{max} og AUC for akalabrutinib med henholdsvis 68 % og 77 % hos friske forsøkspersoner (N = 24).

Samtidig bruk av sterke induktorer av CYP3A-aktivitet (f.eks. fenytoin, rifampicin, karbamazepin) skal unngås. Samtidig behandling med johannesurt, som på en uforutsigbar måte kan redusere plasmakonsentrasjonen av akalabrutinib, skal unngås.

Legemidler som reduserer magesyre

Det ble ikke observert noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til akalabrutinib da en 100 mg akalabrutinibtablett ble brukt samtidig med en protonpumpehemmer (rabeprazol 20 mg to ganger daglig i 3 dager). Akalabrutinibtabletter kan administreres samtidig med magesyrereduserende legemidler (protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister, antacida), til forskjell fra akalabrutinibkapsler, der samtidig bruk av et syrereduserende legemiddel fører til redusert opptak.

Virkestoffer som kan få endret plasmakonsentrasjon ved bruk av Calquence

CYP3A-substrater

Basert på *in vitro*-data kan det ikke utelukkes at akalabrutinib er en hemmer av CYP3A4 i tarm og kan øke eksponeringen for CYP3A4-substrater som er sensitive for CYP3A-metabolisme i tarm. Forsiktighet skal utvises dersom akalabrutinib brukes samtidig med et oralt administrert CYP3A4-substrat med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, ergotamin, pimozid).

Effekt av akalabrutinib på CYP1A2-substrater

In vitro-studier indikerer at akalabrutinib induserer CYP1A2. Samtidig administrering av akalabrutinib med CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin, koffein) kan redusere eksponeringen for disse.

Effekt av akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, på legemiddeltransportsystemer

Akalabrutinib kan øke eksponeringen for samtidig administrerte BCRP-substrater (f.eks. metotreksat) ved å hemme BCRP i tarm (se pkt 5.2). For å minimere risikoen for en interaksjon i mage-tarm-kanalen, skal orale BCRP-substrater med smalt terapeutisk vindu, slik som metotreksat, tas minst 6 timer før eller etter akalabrutinib.

ACP-5862 kan øke eksponeringen for samtidig administrerte MATE1-substrater (f.eks. metformin) ved å hemme MATE1 (se pkt 5.2). Ved samtidig bruk av Calquence med legemidler med farmakokinetikk som er avhengig av MATE1 (f.eks. metformin), skal pasientene overvåkes for tegn på endret tolerabilitet som skyldes økt eksponering for det samtidig brukte legemidlet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å unngå å bli gravide under behandling med Calquence.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av akalabrutinib hos gravide kvinner. Basert på funn fra dyrestudier, kan det utgjøre en risiko for fosteret å bli eksponert for akalabrutinib under graviditeten. Dystoki (vanskelig eller forlenget fødsel) ble observert hos rotter, og administrering til drektige kaniner ble forbundet med redusert føtal vekst (se pkt. 5.3).

Calquence skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med akalabrutinib nødvendig.

Amming

Det er ukjent om akalabrutinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ingen data om effekten av akalabrutinib hos barn som ammes eller på melkeproduksjon. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt ble funnet i melk fra lakterende rotter. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Mødre som ammer anbefales å avstå fra amming under behandling med Calquence og i 2 dager etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Calquence på human fertilitet. I en preklinisk studie av akalabrutinib hos hann- og hunnrotter, ble ingen bivirkninger på fertilitetsparametre observert (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Calquence har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Under behandling med akalabrutinib har det likevel blitt rapportert om fatigue og svimmelhet, og pasienter som opplever disse symptomene, bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner før symptomene opphører.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hos de 1478 pasientene som ble behandlet med Calquence som monoterapi, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av alle grader, infeksjon, diaré, hodepine, muskel- og skjelettsmerter, blåmerker, hoste, artralgi, fatigue, kvalme og utslett. De vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert, var infeksjon, leukopeni, nøytropeni, anemi, sekundær primær malignitet og trombocytopeni.

Calquence i kombinasjon med obinutuzumab

Hos de 223 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjonsbehandling, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av alle grader infeksjon, muskel- og skjelettsmerter, diaré, hodepine, leukopeni, nøytropeni, hoste, fatigue, artralgi, kvalme, svimmelhet og forstoppelse. De vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert, var leukopeni, nøytropeni, infeksjon, trombocytopeni og anemi.

Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab

Hos de 297 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, var de vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) av alle grader nøytropeni, kvalme, utslett, diaré, muskel- og skjelettsmerter, hodepine, fatigue, oppkast, forstoppelse, anemi og trombocytopeni. De vanligste ($\geq 5\%$) bivirkningene av grad ≥ 3 som ble rapportert, var nøytropeni, utslett, trombocytopeni, anemi, pneumoni, sekundære primære maligniteter, hypertensjon og sekundære primære maligniteter unntatt non-melanom hudkreft.

Bivirkningstabell

De følgende bivirkningene har blitt observert i kliniske studier hos pasienter som er behandlet med Calquence for hematologiske maligniteter. Median varighet av monoterapi med Calquence, på tvers av de samlede datasettene, var 38,2 måneder. Median varighet av behandlingen med Calquence hos pasienter som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, var 28,6 måneder.

Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA organklassesystemet. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med den mest frekvente bivirkningen først. I tillegg er den tilsvarende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger* hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med akalabrutinib som monoterapi (N = 1478)

MedDRA organklasse	MedDRA-betegnelse	Alle grader (%)	Grad $\geq 3^*$ (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige (25,8)	1,2
	Pneumoni	Svært vanlige (15,8)	8,7
	Sinusitt	Svært vanlige (11,4)	0,4
	Urinveisinfeksjon	Vanlige (9,9)	1,8
	Bronkitt	Vanlige (9,7)	0,6
	Herpesvirusinfeksjoner [†]	Vanlige (9,1)	0,9
	Nasofaryngitt	Vanlige (8,3)	0
	Aspergillusinfeksjoner [†]	Mindre vanlige (0,7)	0,6
	Hepatitt B-reaktivering	Mindre vanlige (0,4)	0,3
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	Sekundær primærmalignitet (SPM) [†]	Svært vanlige (17,6)	6,7
	Non-melanom hudkreft [†]	Vanlige (9,9)	1,4
	Sekundær primær malignitet ekskludert non-melanom hudkreft [†]	Vanlige (9,7)	5,5
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni [†]	Svært vanlige (19,4)	17,5
	Anemi [†]	Svært vanlige (17,1)	9,5
	Trombocytopeni [†]	Svært vanlige (11,5)	6,2
	Lymfocytose	Mindre vanlige (0,5)	0,3
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Tumorlysesyndrom	Mindre vanlige (0,5)	0,4
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige (36,5)	1,2
	Svimmelhet	Svært vanlige (13,9)	0,1
Hjertesykdommer	Atrieflimmer/-flutter [†]	Vanlige (7,4)	2,3
Karsykdommer	Blåmerker [†]	Svært vanlige (30,9)	0
	Kontusjon	Svært vanlige (20,7)	0
	Petekkier	Vanlige (8,9)	0
	Ekkymoser	Vanlige (5,7)	0
	Blødning/hematom [†]	Svært vanlige (16,3)	3,2
	Gastrointestinal blødning	Mindre vanlige (0,9)	0,7
	Intrakraniell blødning	Mindre vanlige (0,1)	0,1
	Hypertensjon [†]	Svært vanlige (11,9)	4,9
	Epistakse	Vanlige (8,0)	0,3

MedDRA organklasse	MedDRA-betegnelse	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige (36,7)	2,6
	Kvalme	Svært vanlige (21,8)	0,8
	Forstoppelse	Svært vanlige (15,2)	0,1
	Abdominalsmarter [†]	Svært vanlige (14,5)	1,2
	Oppkast	Svært vanlige (14,0)	0,7
Hud- og underhudssykdommer	Utslett [†]	Svært vanlige (20,3)	0,9
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskel- og skjelettsmerter [†]	Svært vanlige (31,9)	1,8
	Artralgi	Svært vanlige (24,0)	0,9
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige (23,6)	2,0
	Asteni	Vanlige (7,0)	0,9
Undersøkelser[§] (Funn basert på testresultater)	Redusert hemoglobin [±]	Svært vanlige (47,4)	10,8
	Redusert absolutt nøytrofilitall [±]	Svært vanlige (43,9)	24,0
	Redusert blodplattetall [±]	Svært vanlige (36,9)	9,5

*Ifølge NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

[†]Inkludert flere bivirkningsbegrep.

[±]Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke rapporterte bivirkninger.

[§]Presentert som verdier i henhold til CTCAE-grad.

Tabell 5. Bivirkninger* hos pasienter med hematologiske maligniteter behandlet med akalabrutinib i kombinasjonsbehandling (N = 520)

MedDRA organklasse og MedDRA-term	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297	
	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige (31,4)	1,8	Svært vanlige (18,2)	0,3
Sinusitt	Svært vanlige (15,2)	0,4	Vanlige (6,4)	0
Nasofaryngitt	Svært vanlige (13,5)	0,4	Vanlige (5,4)	0
Urinveisinfeksjon	Svært vanlige (13)	0,9	Svært vanlige (11,1)	1,7
Pneumoni	Svært vanlige (10,8)	5,4	Svært vanlige (16,2)	8,8
Bronkitt	Vanlige (9,9)	0	Vanlige (6,4)	0,3
Herpesvirusinfeksjoner [†]	Vanlige (6,7)	1,3	Svært vanlige (12,8)	1,0
Progressiv multifokal leukoencefalopati	Mindre vanlige (0,4)	0,4	Ikke kjent	0

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297	
MedDRA organklasse og MedDRA-term	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Hepatitt B-reaktivering	Mindre vanlige (0,9)	0,1	Vanlige (1,3)	0,3
Aspergillus-infeksjoner†	Ikke kjent	0	Mindre vanlige (0,3)	0,3
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster				
Sekundær primær malignitet (SPM)†	Svært vanlige (13)	4,0	Svært vanlige (17,8)	7,4
Non-melanom hudkreft†	Vanlige (7,6)	0,4	Svært vanlige (11,1)	2,0
SPM unntatt non-melanom hudkreft†	Vanlige (6,3)	3,6	Vanlige (9,8)	5,4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Nøytropeni†	Svært vanlige (31,8)	30	Svært vanlige (54,9)	50,2
Trombocytopeni†	Svært vanlige (13,9)	9	Svært vanlige (22,9)	9,8
Anemi†	Svært vanlige (11,7)	5,8	Svært vanlige (24,2)	9,4
Lymfocytose	Mindre vanlige (0,4)	0,4	Mindre vanlige (0,7)	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Tumorlysesyndrom	Vanlige (1,8)	1,3	Vanlige (1,3)	1,3
Nevrologiske sykdommer				
Hodepine	Svært vanlige (43)	0,9	Svært vanlige (30,3)	1,3
Svimmelhet	Svært vanlige (23,8)	0	Svært vanlige (14,5)	0,7
Hjertesykdommer				
Atrieflimmer/-flutter†	Vanlige (3,1)	0,9	Vanlige (6,7)	4,0
Karsykdommer				
Blåmerker†	Svært vanlige (38,6)	0	Svært vanlige (14,1)	0,3
Bloduttredelse	Svært vanlige (27,4)	0	Svært vanlige (11,1)	0
Petekkier	Svært vanlige (11,2)	0	Vanlige (2,0)	0
Ekkymose	Vanlige (3,1)	0	Vanlige (3,0)	0,3
Blødning/hematom†	Svært vanlige (17,5)	1,3	Svært vanlige (15,5)	1,0
Gastrointestinal blødning	Vanlige (3,6)	0,9	Mindre vanlige (0,3)	0
Intrakraniell blødning	Mindre vanlige (0,9)	0	Ikke kjent	0
Hypertensjon†	Svært vanlige (13,5)	3,6	Svært vanlige (12,5)	5,7
Epistakse	Vanlige (8,5)	0	Vanlige (2,7)	0
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Pneumonitt‡	-	-	Vanlige (2,4)	0,3
Gastrointestinale sykdommer				
Diaré	Svært vanlige (43,9)	4,5	Svært vanlige (37,4)	3,0
Kvalme	Svært vanlige (26,9)	0	Svært vanlige (42,8)	1,3

	Calquence + obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297	
MedDRA organklasse og MedDRA-term	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)	Alle grader (%)	Grad ≥ 3* (%)
Forstoppelse	Svært vanlige (20,2)	0	Svært vanlige (24,6)	1,0
Oppkast	Svært vanlige (19,3)	0,9	Svært vanlige (25,6)	0,7
Magesmerter†	Svært vanlige (14,8)	1,3	Svært vanlige (12,1)	2,0
Hud- og underhudssykdommer				
Utslett†	Svært vanlige (30,9)	1,8	Svært vanlige (39,1)	9,8
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Muskel- og skjelettsmerter†	Svært vanlige (44,8)	2,2	Svært vanlige (34,3)	3,7
Artralgi	Svært vanlige (26,9)	1,3	Svært vanlige (17,5)	0,7
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Utmattelse	Svært vanlige (30,5)	1,8	Svært vanlige (29,3)	2,7
Asteni	Vanlige (7,6)	0,4	Svært vanlige (10,4)	1,0
Undersøkelser¶				
Redusert absolutt antall nøytrofile§	Svært vanlige (57,4)	35	Svært vanlige (76,8)	56,6
Reduksjon av blodplater§	Svært vanlige (46,2)	10,8	Svært vanlige (69,4)	17,8
Redusert hemoglobin§	Svært vanlige (43,9)	9	Svært vanlige (79,5)	10,8
Forhøyet alaninaminotransferase‡	-	-	Vanlige (9,1)	4,4
Forhøyet aspartataminotransferase‡	-	-	Vanlige (8,1)	3,0

*Ifølge NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 4.03.

†Inkludert flere bivirkningsbegrep.

‡Ett tilfelle med dødelig utfall ble rapportert.

§Representerer forekomsten av laboratoriefunn, ikke rapporterte bivirkninger.

¶Presentert som verdier i henhold til CTCAE-grad.

‡Bivirkning kun for Calquence + BR-armen i ECHO-studien.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Seponering og dosereduksjon grunnet bivirkninger

Det ble rapportert om seponering grunnet bivirkninger hos 14,6 % av de 1478 pasientene som ble behandlet med Calquence som monoterapi. De viktigste bivirkningene inkluderte pneumoni, trombocytopeni og diaré. Dosereduksjon grunnet bivirkninger ble rapportert hos 5,9 % av pasientene. De viktigste bivirkningene inkluderte hepatitt B-reaktivering, sepsis og diaré.

Det ble rapportert om seponering grunnet bivirkninger hos 10,8 % av de 223 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med obinutuzumab. De viktigste bivirkningene inkluderte pneumoni, trombocytopeni og diaré. Dosereduksjon grunnet bivirkninger ble rapportert hos 6,7 % av pasientene. De viktigste bivirkningene inkluderte nøytropeni, diaré og oppkast.

Det ble rapportert om seponering grunnet bivirkninger hos 42,8 % av de 297 pasientene som ble behandlet med Calquence i kombinasjon med bendamustin og rituksimab. De viktigste bivirkningene inkluderte covid-19, covid-19-pneumoni, nøytropeni og pneumoni. Dosereduksjon på grunn av bivirkninger ble rapportert hos 10,1 % av pasientene. De viktigste bivirkningene inkluderte nøytropeni og kvalme.

Eldre

Av de 1478 pasientene i kliniske studier av Calquence som monoterapi, var 42 % eldre enn 65 år og yngre enn 75 år, og 20,6 % var 75 år eller eldre. Ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og effekt ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter.

Av de 223 pasientene i kliniske studier av Calquence i kombinasjon med obinutuzumab, var 47 % eldre enn 65 år og yngre enn 75 år, og 26 % var 75 år eller eldre. Ingen klinisk relevante forskjeller i sikkerhet og effekt ble observert mellom pasienter ≥ 65 år og yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av akalabrutinib og symptomer på overdose er ikke fastslått. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og hensiktsmessig symptomatisk behandling skal igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EL02.

Virkningsmekanisme

Akalabrutinib er en selektiv hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i B-celleantigenreseptor (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. I B-cellene fører BTK-signaleren til B-celleoverlevelse og proliferasjon, og er nødvendig for celleadhesjon, celleforflytning og kjemotakse.

Akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, danner en kovalent binding med cysteinenheten i BTKs aktive sete, noe som gir irreversibel inaktivering av BTK med minimalt med off-target interaksjoner.

Farmakodynamiske effekter

Hos pasienter med B-cellemaligniteter som fikk en dose på 100 mg akalabrutinib to ganger daglig, ble median steady state BTK-binding på ≥ 95 % i perifert blod opprettholdt i 12 timer, og førte til inaktivering av BTK gjennom hele det anbefalte doseintervallet.

Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av akalabrutinib på QTc-intervallet ble evaluert hos 46 friske mannlige og kvinnelige forsøkspersoner i en randomisert, dobbeltblindet, robust QT-studie med placebo og positive kontroller.

Supraterapeutisk dose på 4 ganger den maksimale anbefalte dosen av Calquence ga ingen klinisk relevant forlengelse av QT/QTc-intervallet (f.eks. ikke større enn eller lik 10 ms) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3).

Klinisk effekt og sikkerhet

Pasienter med tidligere ubehandlet KLL

Sikkerhet og effekt av Calquence ved tidligere ubehandlet KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ELEVATE-TN) hos 535 pasienter. Pasientene ble behandlet med Calquence i kombinasjon med obinutuzumab, Calquence som monoterapi eller obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil. Pasienter som var 65 år eller eldre, eller mellom 18 og 65 år med andre sykdomstilstander, ble inkludert i ELEVATE-TN. 27,9 % av pasientene som ble inkludert hadde en CrCl på < 60 ml/min. Av pasientene som var < 65 år, hadde 16,1 % en median CIRS-G-skår på 8. Bruk av antitrombotiske legemidler var tillatt i studien. Pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller ekvivalente vitamin-K-antagonister, ble ekskludert.

Pasientene ble randomisert 1:1:1 i tre armer til å få

- Calquence i kombinasjon med obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg ble gitt to ganger daglig med start på syklus 1 dag 1 inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Obinutuzumab ble gitt i opptil 6 behandlingssykluser med start på syklus 2 dag 1. Obinutuzumab 1000 mg ble gitt på dag 1 og 2 (100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2), 8 og 15 av syklus 2 etterfulgt av 1000 mg på dag 1 i syklus 3 til 7. Hver syklus var på 28 dager.
- Calquence som monoterapi: Calquence 100 mg ble gitt to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- Obinutuzumab i kombinasjon med klorambucil (GClb): Obinutuzumab og klorambucil ble gitt i opptil 6 behandlingssykluser. Obinutuzumab 1000 mg ble gitt på dag 1 og 2 (100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2), 8 og 15 i syklus 1 etterfulgt av 1000 mg på dag 1 i syklus 2 til 6. Klorambucil 0,5 mg/kg ble gitt på dag 1 og 15 i syklus 1 til 6. Hver syklus var på 28 dager.

Pasientene ble stratifisert etter 17p-delesjon mutasjonsstatus (tilstedeværelse versus fravær), ECOG performance-status (0 eller 1 versus 2) og geografisk region (Nord-Amerika og Vest-Europa versus andre regioner). Etter bekreftet sykdomsprogresjon krysset 45 pasienter randomisert til GClb-armen over til armen med Calquence monoterapi. Tabell 6 sammenfatter baseline-demografi og sykdomskarakteristika i studiepopulasjonen.

Tabell 6. Pasientkarakteristika ved baseline hos (ELEVATE-TN)-pasienter med tidligere ubehandlet KLL

Karakteristika	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
Alder, år; median (variasjonsbredde)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Menn; %	62	62	59,9
Kaukasisk; %	91,6	95	93,2
ECOG performance-status 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Median tid fra diagnose (måneder)	30,5	24,4	30,7
Bulky sykdom med lymfeknuter ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetisk/FISH-kategori; %			
17p-delesjon	9,5	8,9	9
11q-delesjon	17,3	17,3	18,6
TP53-mutasjon	11,7	10,6	11,9
Ikke-mutert IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleks karyotype (≥ 3 avvik)	16,2	17,3	18,1
Rai stadium; %			

Karakteristika	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
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

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) i Calquence+G-armen versus GClb-armen evaluert av et uavhengig granskningsutvalg (IRC) ut ifra kriteriene fra International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008, inkludert en avklaring av behandlingsrelatert lymfocytose (Cheson 2012). Ifølge IRC indikerte PFS en 90 % statistisk signifikant reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter som tidligere var ubehandlet for KLL i Calquence+G-armen sammenlignet med GClb-armen etter en median oppfølging på 28,3 måneder. Effekteresultatene er presentert i tabell 7.

Tabell 7. Effekteresultater etter IRC-vurdering hos (ELEVATE-TN)-pasienter med KLL

	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
Progresjonsfri overlevelse*			
Antall tilfeller (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dødelige utfall (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Median (95 % KI), måneder	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % KI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-verdi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 måneders estimat, % (95 % KI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Totaloverlevelse^a			
Dødelige utfall (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hasard ratio (95 % KI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Beste totale responsrate* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % KI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-verdi	< 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)

KI = Konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; CR = komplett respons; CRi = komplett respons med ufullstendig gjenoppretting av blodcellenivåer; nPR = nodulær partiell respons; PR = partiell respons.

*Etter IRC-vurdering.

[†]Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell.

^a Median OS ikke nådd i begge armene.

PFS-resultatene for Calquence med eller uten obinutuzumab var konsekvente på tvers av undergruppene, inkludert høyrisikotilfeller. I KLL-populasjonen med høy risiko (17p-delesjon, 11q-delesjon, TP53-mutasjon eller ikke-mutert IGHV), var PFS HRs for Calquence med eller uten obinutuzumab versus obinutuzumab pluss klorambucil, på henholdsvis 0,08 [95 % KI (0,04, 0,15)] og 0,13 [95 % KI (0,08, 0,21)].

Tabell 8. Undergruppeanalyse av PFS (ELEVATE-TN-studien)

	Calquence som monoterapi			Calquence+G		
	N	Hasardratio	95 % KI	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle forsøkspersoner	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
17P-delesjon						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nei	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutasjon						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nei	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
17P-delesjon og/eller TP53-mutasjon						
Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nei	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV-mutasjon						
Mutert	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Ikke-mutert	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
11q-delesjon						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nei	148	0,26	(0,16, 0,41)	148	0,10	(0,05, 0,20)
Kompleks Karyotype						
Ja	31	0,10	(0,03, 0,33)	29	0,09	(0,03, 0,29)
Nei	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

I henhold til langtidsdataene var median oppfølging 58,2 måneder for Calquence+G-armen, 58,1 måneder for Calquence-armen og 58,2 måneder for GClb-armen. Median utprøvervurdert PFS for Calquence+G og Calquence som monoterapi ble ikke nådd og var 27,8 måneder i GClb-armen. Ved tidspunktet for siste data-cutoff hadde totalt 72 pasienter (40,7 %) opprinnelig randomisert til GClb-armen krysset over til Calquence som monoterapi. Median totaloverlevelse hadde ikke blitt nådd i noen av armene, og det hadde vært totalt 76 dødsfall: 18 (10,1 %) i Calquence+G-armen, 30 (16,8 %) i armene som fikk Calquence som monoterapi, og 28 (15,8 %) i GClb-armen.

Tabell 9. Effektresultater etter utprøvers vurdering (INV-vurdering) hos (ELEVATE-TN)-pasienter med KLL

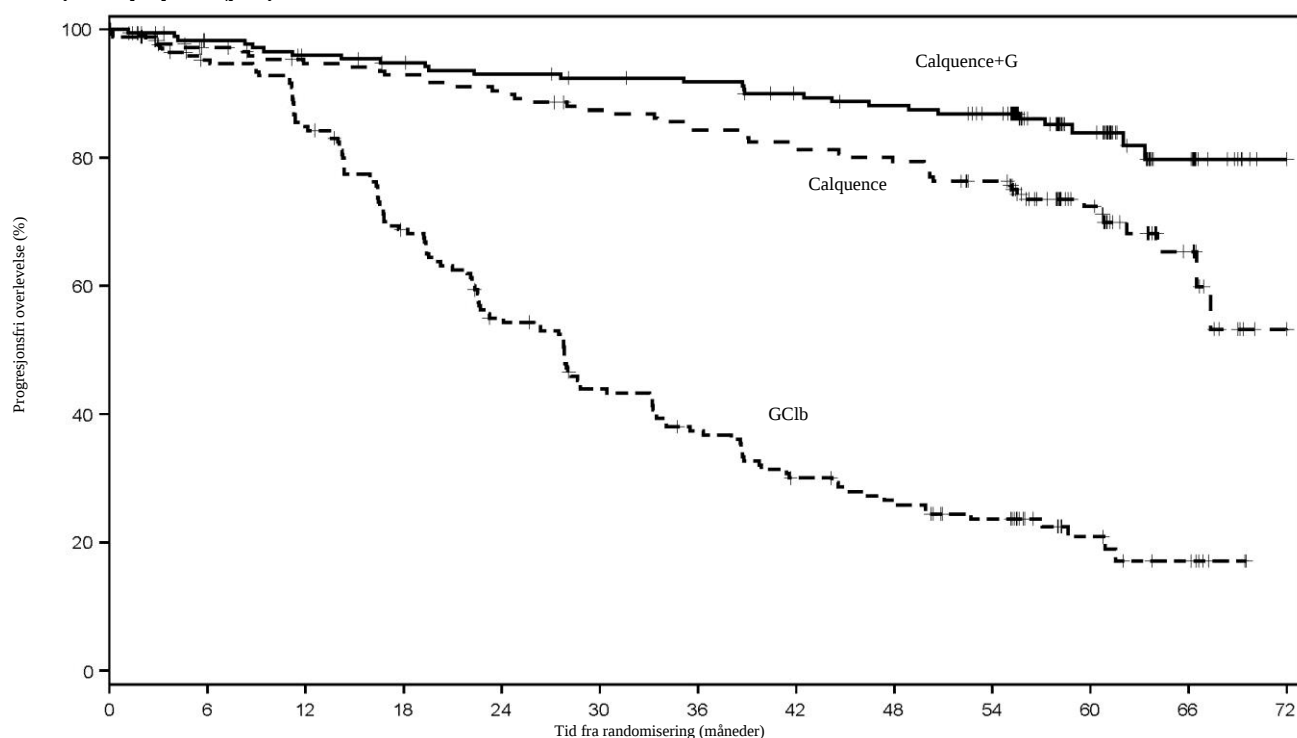
	Calquence pluss obinutuzumab N = 179	Calquence som monoterapi N = 179	Obinutuzumab pluss klorambucil N = 177
Progresjonsfri overlevelse			
Antall tilfeller (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PD, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Dødelige utfall (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Median (95 % KI), måneder*	NR	NR (66,5, NR)	27,8 (22,6, 33,2)
HR [†] (95 % KI)	0,11 (0,07, 0,16)	0,21 (0,15, 0,30)	–
Totaloverlevelse			
Dødelige utfall (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard ratio (95 % KI) [†]	0,55 (0,30, 0,99)	0,98 (0,58, 1,64)	–

KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio; NR = ikke nådd.

*95 % konfidensintervall basert på Kaplan-Meier-estimering.

†Estimat basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hazardmodell for hazard ratio (95 % KI) stratifisert etter 17p-delesjon status (ja eller nei).

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for INV-vurdert PFS hos (ELEVATE-TN)-pasienter med KLL (ITT-populasjon)



Måned	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

Pasienter med KLL som har mottatt minst en tidligere behandling

Sikkerheten og effekten av Calquence ved tilbakefall eller refraktær KLL ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase-3-studie (ASCEND) hos 310 pasienter som hadde fått minst en tidligere behandling, unntatt BCL-2-hemmere eller B-cellereseptorhemmere. Pasientene fikk Calquence som monoterapi eller utprøvers valg av enten idelalisib pluss rituksimab eller

bendamustin pluss rituksimab. Studien tillot at pasientene fikk antitrombotiske legemidler. Pasienter som trengte antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller ekvivalente vitamin-K-antagonister, ble ekskludert.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten:

- Calquence 100 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller
- Utprøverens valg:
 - Idelalisib 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med rituksimab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i den første syklusen, etterfulgt av 4 doser á 500 mg/m² i.v. gitt annenhver uke, deretter 3 doser gitt hver 4. uke, totalt 8 infusjoner.
 - Bendamustin 70 mg/m² (dag 1 og 2 i hver 28-dagers syklus) i kombinasjon med rituksimab (375 mg/m²/500 mg/m²) på dag 1 i hver 28-dagers syklus i opptil 6 sykluser.

Pasientene ble stratifisert etter 17p-delesjon mutasjonsstatus (til stede versus fravær), ECOG performance status (0 eller 1 versus 2) og antall tidligere behandlinger (1 til 3 versus ≥ 4). Etter bekreftet sykdomsprogresjon byttet 35 av pasientene som var randomisert etter utprøverens valg til å få enten idelalisib pluss rituksimab eller bendamustin pluss rituksimab, over (crossover) til Calquence-armen. Tabell 10 sammenfatter baseline-demografien og sykdomskarakteristika i studiepopulasjonen.

Tabell 10. Pasientkarakteristika ved baseline hos (ASCEND-)pasienter med KLL

Karakteristika	Calquence som monoterapi N = 155	Utprøverens valg idelalisib + rituksimab eller bendamustin + rituksimab N = 155
Alder, år; median (variasjonsbredde)	68 (32-89)	67 (34-90)
Menn; %	69,7	64,5
Kaukasisk; %	93,5	91,0
ECOG performance status; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Median tid fra diagnose (måneder)	85,3	79,0
Bulky sykdom med lymfeknuder ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Median antall tidligere KLL-behandlinger (variasjonsbredde)	1 (1-8)	2 (1-10)
Antall tidligere KLL-behandlinger; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetisk/FISH-kategori; %		
17p-delesjon	18,1	13,5
11q-delesjon	25,2	28,4
TP53-mutasjon	25,2	21,9
Ikke-mutert IGHV	76,1	80,6
Kompleks karyotype (≥ 3 unormalheter)	32,3	29,7
Rai stadium; %		
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

Det primære endepunktet var PFS evaluert ut ifra kriteriene fra IRC IWCLL 2008 med innlemmelse av oppklaringen for behandlingsrelatert lymfocytose (Cheson 2012). Med en median oppfølging på 16,1 måneder, indikerte PFS en 69 % statistisk signifikant reduksjon i risikoen for død eller progresjon for pasienter i Calquence-armen. Effektsresultatene er presentert i tabell 11. Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 2.

Tabell 11. Effektsresultater etter IRC-vurdering hos (ASCEND-)pasienter med KLL

	Calquence som monoterapi N = 155	Utprøverens valg av idelalisib + rituksimab eller bendamustin + rituksimab N = 155
Progresjonsfri overlevelse*		
Antall tilfeller (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dødelige utfall (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Median (95 % KI), måneder	NR	16.5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95 % CI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-verdi	< 0,0001	
15-måneders estimat, % (95 % KI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Totaloverlevelse^a		
Dødelige utfall (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hasard ratio (95 % KI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Beste totale responsrate* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % KI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-verdi	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Varighet av respons (DoR)		
Median (95 % KI), måneder	NR	13,6 (11,9, NR)

KI = konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; CR = komplett respons; CRi = komplett respons med ufullstendig gjenoppretting av blodcellenivåer; nPR = nodulær partiell respons; PR = partiell respons; PD = progressiv sykdom.

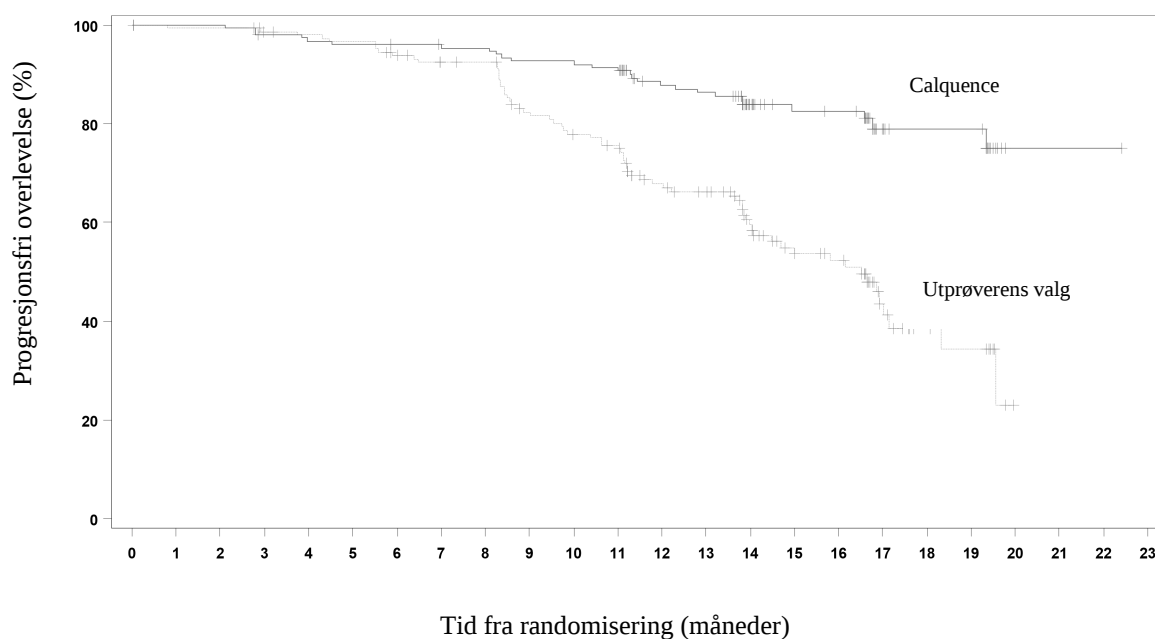
*Etter IRC-vurdering.

^a Median OS ikke nådd i begge armene. P < 0,6089 for OS.

**CRi og nPR har verdier på 0.

[†]Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve av IRC-evaluert PFS hos (ASCEND)-pasienter med KLL (ITT-populasjon)



Antall pasienter i risiko																								
Måned	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
Utprøverens valg	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Resultater for PFS for Calquence var konsekvent på tvers av undergruppene, inkludert høyrisikotilfeller. I KLL-populasjonen med høy risiko (17p-delesjon, 11q-delesjon, TP53-mutasjon og ikke-mutert IGHV), var PFS HR 0,27 [95 % KI (0,17, 0,44)].

Tabell 12. Undergruppeanalyse av IRC-evaluert PFS (ASCEND-studien)

	Calquence som monoterapi		
	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle forsøkspersoner	155	0,30	(0,19, 0,48)
17P-delesjon			
Ja	28	0,21	(0,07, 0,68)
Nei	127	0,33	(0,21, 0,54)
TP53-mutasjon			
Ja	39	0,24	(0,11, 0,56)
Nei	113	0,33	(0,20, 0,57)
17P-delesjon eller TP53-mutasjon			
Ja	45	0,21	(0,09, 0,48)
Nei	108	0,36	(0,21, 0,61)
IGHV-mutasjon			
Mutert	33	0,32	(0,11, 0,94)
Ikke-mutert	118	0,32	(0,19, 0,52)
11q-delesjon			
Ja	39	0,28	(0,11, 0,70)
Nei	116	0,31	(0,19, 0,53)
Kompleks karyotype			
Ja	50	0,32	(0,16, 0,63)
Nei	97	0,23	(0,12, 0,44)

I den endelige analysen, med en median oppfølging på 46,5 måneder for Calquence og 45,3 måneder for IR/BR, ble det observert en 72 % reduksjon i risiko for utprøvert sykdomsprogresjon eller død for pasienter i Calquence-armen. Median utprøvert PFS ble ikke nådd for Calquence og var på 16,8 måneder for IR/BR. Effekterresultater etter utprøvers vurdering (INV) er presentert i tabell 13. Kaplan-Meier-kurven for INV-vurdert PFS er vist i figur 3.

Tabell 13. Effekterresultater for den endelige analysen etter INV-vurdering hos (ASCEND)-pasienter med KLL

	Calquence som monoterapi N = 155	Utprøverens valg av idelalisib + rituksimab eller bendamustin + rituksimab N = 155
Progresjonsfri overlevelse		
Antall tilfeller (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PD, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Dødelige utfall (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Median (95 % KI), måneder	NR	16,8 (14,1, 22,5)
HR [†] (95 % KI)	0,28 (0,20, 0,38)	
Totaloverlevelse ^a		
Dødelige utfall (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
Hasard ratio (95 % KI) [†]	0.69 (0.46, 1.04)	-

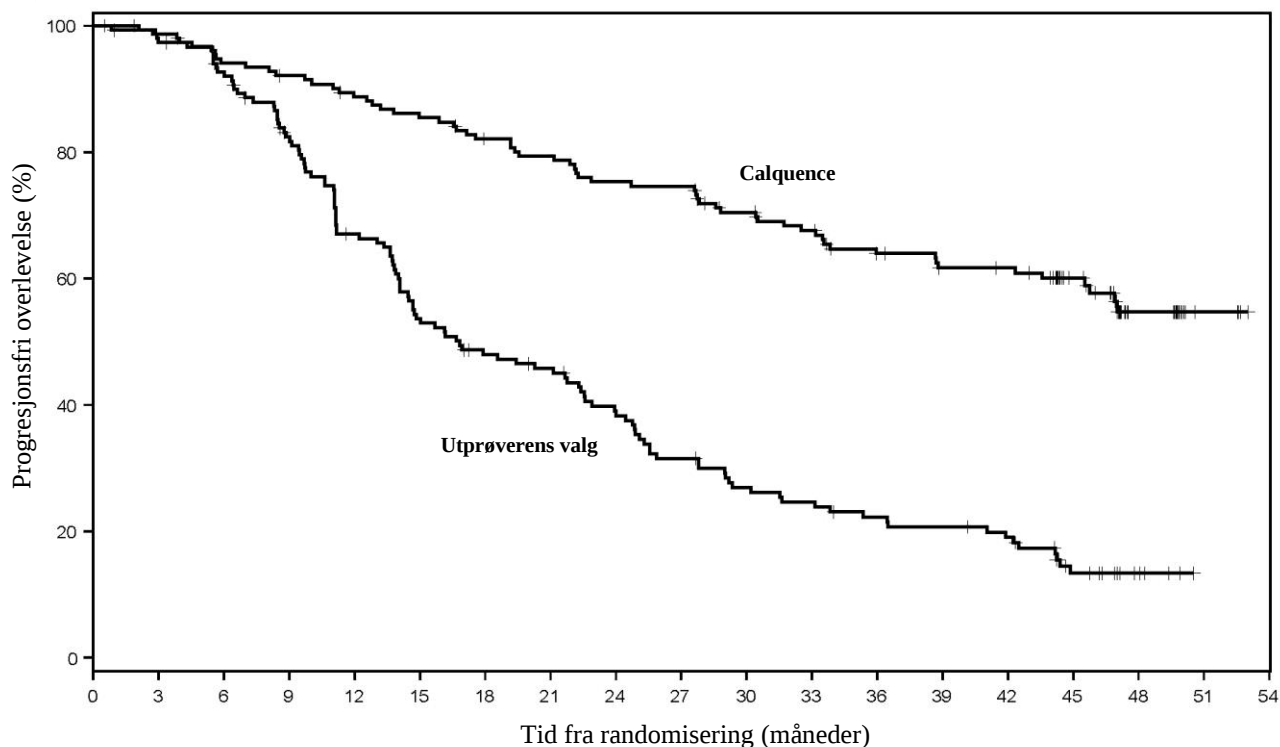
KI = konfidensintervall; HR = hasard ratio; NR = ikke nådd; PD = progredierende sykdom.

^aEtter INV-vurdering.

^aMedian OS ikke nådd i begge armene P =0,0783 for OS.

[†]Basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell.

Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for INV-vurdert PFS ved endelig analyse hos (ASCEND)-pasienter med KLL



Måned	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
Utprøvers valg	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Resultater for utprøvervurdert PFS i den endelige analysen for Calquence var konsekvent på tvers av undergruppene, inkludert høyrisikotilfeller, og sammenfalt med den primære analysen.

Pasienter med tidligere ubehandlet MCL

Sikkerheten og effekten av Calquence hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL ble vurdert i ECHO, en randomisert, dobbeltblind, multisenter, placebokontrollert fase 3-studie. ECHO rekrutterte 598 pasienter i alderen 65 år og eldre med bekreftet MCL som var tidligere ubehandlet.

Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 i 2 armer til å motta:

- Calquence pluss bendamustin og rituksimab (Calquence + BR)-armen – Calquence 100 mg ble administrert to ganger daglig fra dag 1 i syklus 1, kontinuerlig. Bendamustin, 90 mg/m², ble administrert intravenøst over et tidsrom på 30 minutter på dag 1 og 2 i hver av seks 28-dagers sykluser, og rituksimab, 375 mg/m², ble administrert intravenøst på dag 1 i hver av seks 28-dagers sykluser. Calquence + BR ble administrert i maksimalt 6 behandlingssykluser (induksjonsbehandling).
- Placebo pluss bendamustin og rituksimab (placebo + BR)-armen – Placebo ble administrert to ganger daglig fra dag 1 i syklus 1, kontinuerlig. Bendamustin, 90 mg/m², ble administrert intravenøst over et tidsrom på 30 minutter på dag 1 og 2 i hver av seks 28-dagers sykluser, og rituksimab, 375 mg/m², ble administrert intravenøst på dag 1 i hver av seks 28-dagers sykluser. Placebo + BR ble administrert i maksimalt 6 behandlingssykluser (induksjonsbehandling).

Calquence eller placebo ble administrert kontinuerlig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Etter induksjonsbehandlingen fikk pasienter som oppnådde respons (PR eller CR), vedlikeholdsbehandling med rituksimab med 375 mg/m² på dag 1 i annenhver syklus i maksimalt 12 ytterligere doser opptil syklus 30. Pasienter som var randomisert til placebo + BR-armen, og som hadde bekreftet PD, kunne bytte til monoterapi med Calquence 100 mg to ganger daglig inntil andre sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Randomiseringen av pasienter ble stratifisert basert på geografisk region (Nord-Amerika versus Vest-Europa versus andre) og forenklet MIPI-skår (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) (0–3 versus 4–5 versus 6–11).

Median alder var 71 år (65–86), 70,7 % var menn, 78,3 % var hvite, 93,1 % hadde en ECOG-performance-status på 0–1. Forenklet MIPI-skår var lav (0–3) hos 33,1 %, moderat (4–5) hos 42,8 % og høy (6–11) hos 24,1 % av pasientene. Totalt 37,7 % av pasientene hadde tumormasse ≥ 5 cm, og 86 % hadde sykdom i Ann Arbor stadium IV. Aggressive varianter av MCL, som blastoide og pleomorfe former, ble observert hos henholdsvis 7,7 % og 5,5 % av pasientene. Totalt 47,8 % pasienter hadde en Ki-67-poengsum på ≥ 30 %. Karakteristika ved baseline var like for begge behandlingsgruppene.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en uavhengig vurderingskomité (IRC) ifølge Lugano Classification for non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 2014 hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL. Total responsrate (ORR) ble i tillegg vurdert ved hjelp av IRC.

IRC-vurdert PFS ble vurdert ved en median oppfølging på 49,8 måneder.

Med ytterligere 6 måneders oppfølging fra den primære PFS-analysen og en median oppfølging på 63,0 måneder var ikke median total overlevelse oppnådd i noen av armene. Det forekom totalt 218 dødsfall: 105 (35,1 %) i Calquence + BR-armen og 113 (37,8 %) i placebo + BR-armen. Effekteresultatene er presentert i tabell 14. Kaplan-Meier-kurvene for PFS er vist i figur 4.

Tabell 14. Effekteresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL i ECHO

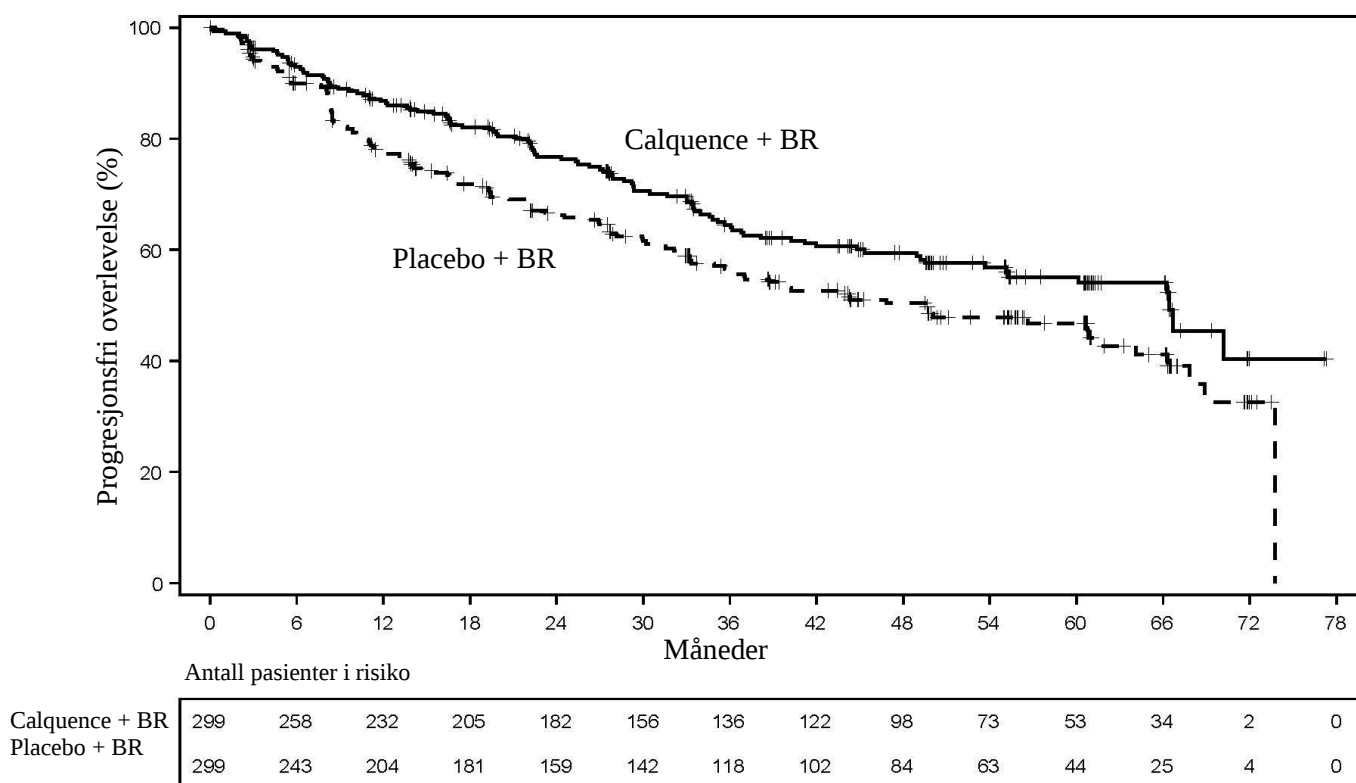
	Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
IRC-vurdert PFS		
Median (95 % KI)	66,4 (55,1, NE)	49,6 (36,0, 64,1)
HR [95 % KI] (stratifisert)*	0,73 (0,57, 0,94)	
p-verdi [‡]	0,0160	
IRC-vurdert ORR		
CR + PR n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
95 % KI	87,3, 93,8	83,9, 91,3
CR n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
PR n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
p-verdi	0,2196	-

HR = hasard ratio, CR = komplett respons, PR = partiell respons, NE = ikke evaluerbar

*Stratifisert med randomiserte stratifiseringsfaktorer: geografiske regioner (Nord-Amerika, Vest-Europa, andre) og forenklet MIPI-skår (lav risiko [0 til 3], moderat risiko [4 til 5], høy risiko [6 til 11]) registrert via IXRS. Estimert basert på stratifisert Cox-proporsjonal-hasardmodell for hasard ratio (95 % KI).

[‡] Estimert basert på stratifisert log-rank-test for p-verdi.

Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for IRC-vurdert PFS hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL (ECHO)



Pasienter med MCL som har mottatt minst en tidligere behandling

Sikkerheten og effekten av CALQUENCE ved MCL ble evaluert i en åpen, multisenter, enarmet fase 2-studie (ACE-LY-004) hos 124 tidligere behandlede pasienter. Alle pasientene fikk CALQUENCE 100 mg oralt to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Studien inkluderte ikke pasienter som hadde fått tidligere behandling med enten BTK- eller BCL-2-hemmere. Det primære endepunktet var utprøvervurdert total responsrate (ORR) i henhold til Lugano-klassifiseringen for non-Hodgkins lymfom. Varighet av respons (DoR) var et ytterligere utfallsmål. Effekteresultatene for den endelige (54 måneder) analysen er presentert i tabell 15.

I den endelige analysen var median alder 68 (variasjonsbredde 42 til 90) år, 79,8 % var menn, og 74,2 % var kaukasiske. Ved baseline hadde 92,8 % av pasientene en ECOG performance-status på 0 eller 1. Median tid fra diagnose var 46,3 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (variasjonsbredde 1 til 5), inkludert 17,7 % med tidligere stamcelletransplantasjon. De vanligste tidligere regimene var CHOP-basert (51,6 %) og ARA-C (33,9 %). Ved baseline hadde 37,1 % av pasientene minst en tumor med en lengste diameter på ≥ 5 cm, 72,6 % hadde ekstranodal involvering, inkludert 50,8 % med beinmargsinvolvering. Den forenklede MIPI-skåren (som inkluderer alder, ECOG-status, og laktatdehydrogenase og leukocyttall ved baseline) var intermediær hos 43,5 % og høy hos 16,9 % av pasientene.

Tabell 15. ORR og DOR ved den endelige analysen ved 54 måneder hos (ACE-LY-004)-pasienter med MCL

	Utprøvervurdert ved 54 måneder N = 124 n (%) (95 % KI*)
Total responsrate (ORR)	
Total responsrate	101 (81,5 %) (73,5, 87,9)
Komplett respons	59 (47,6 %) (38,5, 56,7)
Partiell respons	42 (33,9 %) (25,6, 42,9)
Ikke evaluerbar [†]	3 (2,4 %) (0,5, 6,9)
Varighet av respons (DoR)	
Median (måneder)	28,6 (17,5, 39,1)
KI = Konfidensintervall *95 % eksakt binomialt konfidensintervall. [†] Inkluderer forsøkspersoner uten adekvat sykdomsvurdering etter baseline.	

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Calquence i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av moden B-celle-neoplasme (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til akalabrutinib og dets aktive metabolitt, ACP-5862, ble studert hos friske forsøkspersoner og pasienter med B-cellemaligniteter. Akalabrutinib utviser doseproporsjonalitet, og både akalabrutinib og ACP-5862 utviser en nesten lineær PK ved dosering fra 75 til 250 mg. PK-populasjonsmodellering tyder på at PK til akalabrutinib og ACP-5862 er lignende på tvers av pasienter med ulike B-cellemaligniteter. Ved anbefalt dosering på 100 mg to ganger daglig hos pasienter med B-cellemaligniteter (inkludert KLL), var geometrisk gjennomsnitt av den daglige areal under plasmakonsentrasjonskurven over tid (AUC_{24t}) og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for akalabrutinib henholdsvis 1679 ng•t/ml og 438 ng/ml, og for ACP-5862 henholdsvis 4166 ng•t/ml og 446 ng/ml ved steady state.

Calquence tabletter og Calquence kapsler er påvist å være bioekvivalente. Calquence tabletter inneholder akalabrutinib-maleat, en saltform av akalabrutinib som har høyere løselighet ved høy pH enn akalabrutinib-basen, som er den virksomme komponenten i Calquence kapslene. Calquence tabletter absorberes derfor bedre i kombinasjon med syrereduserende legemidler.

Absorpsjon

Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon ($T_{\max}$) var 0,2-3,0 timer for akalabrutinib og 0,5-4,0 timer for ACP-5862. Den absolutte biotilgjengeligheten til Calquence var 25 %.

Effekt av mat på akalabrutinib

Hos friske forsøkspersoner påvirket ikke administrering av en enkelt 100 mg dose akalabrutinib i tablettform sammen med et fett- og kaloririkt måltid (ca. 918 kalorier, 59 gram karbohydrater, 59 gram fett og 39 gram proteiner) gjennomsnittlig AUC sammenlignet med dosering under fastende tilstand. Dette førte til at $C_{\max}$ ble redusert med 54 %, og at $T_{\max}$ ble forsinket med 1-2 timer.

Distribusjon

Reversibel binding til humane plasmaproteiner var 99,4 % for akalabrutinib og 98,8 % for ACP-5862. Gjennomsnittlig blod til plasma-ratio *in vitro* var på 0,8 for akalabrutinib og 0,7 for ACP-5862. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) var omtrent 34 liter for akalabrutinib.

Biotransformasjon/metabolisme

In vitro blir akalabrutinib hovedsakelig metabolisert av CYP3A-enzym, og i mindre grad av glutathionkonjugering og amidhydrolyse. ACP-5862 ble identifisert som hovedmetabolitt i plasma, som videre ble metabolisert, primært ved CYP3A-mediert oksidasjon, med en geometrisk gjennomsnittlig eksponering (AUC) som var omtrent 2 til 3 ganger høyere enn eksponeringen for akalabrutinib. ACP-5862 er omtrent 50 % mindre potent enn akalabrutinib når det gjelder BTK-hemming.

In vitro-studier indikerer at akalabrutinib ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eller UGT2B7 ved kliniske relevante konsentrasjoner og det er lite sannsynlig at clearance av substratene til disse CYP-ene påvirkes.

In vitro-studier indikerer at ACP-5862 ikke hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eller UGT2B7 ved klinisk relevante konsentrasjoner og det er lite sannsynlig at clearance av substratene til disse CYP-ene påvirkes.

Interaksjoner med transportproteiner

In vitro-studier indikerer at akalabrutinib og ACP-5862 er substrater for P-gp og BCRP. Det er imidlertid lite sannsynlig at samtidig administrering av BCRP-hemmere vil resultere i klinisk relevante legemiddelinteraksjoner. Samtidig administrering av en OATP1B1-/1B3-hemmer (600 mg rifampin, enkeltdose) ga en økning i $C_{\max}$ og AUC for akalabrutinib med henholdsvis 1,2 ganger og 1,4 ganger (N = 24, friske forsøkspersoner), noe som ikke har klinisk relevant betydning.

Akalabrutinib og ACP-5862 hemmer ikke P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og MATE2-K ved klinisk relevante konsentrasjoner. Akalabrutinib kan hemme BCRP i tarm, mens ACP-5862 kan hemme MATE1 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.5). Akalabrutinib hemmer ikke MATE1, mens ACP-5862 hemmer ikke BCRP ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Eliminasjon

Den geometriske gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) til akalabrutinib etter en enkeltdose på 100 mg akalabrutinib i tablettform var 1,4 timer. $T_{1/2}$ til den aktive metabolitten ACP-5862 var 6,6 timer.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance (CL/F) etter oral administrering var 134 l/t for akalabrutinib og 22 l/t for ACP-5862 hos pasienter med B-cellemaligniteter.

Etter administrasjon av en enkeltdose med 100 mg radiomerket [^{14}C]-akalabrutinib hos friske forsøkspersoner, ble 84 % av dosen gjenfunnet i feces og 12 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Mindre enn 2 % av dosen ble utskilt som uendret akalabrutinib.

Spesielle populasjoner

Basert på PK-populasjonsanalyser hadde ikke alder (> 18 år), kjønn, etnisitet (kaukasisk, afroamerikansk) eller kroppsvekt noen klinisk betydning for effekten på PK for akalabrutinib og dets aktive metabolitt ACP-5862.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjort farmakokinetiske studier på bruk av Calquence hos pasienter under 18 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Akalabrutinib utskilles i liten grad via nyrene. Det er ikke gjennomført farmakokinetiske studier hos personer med nedsatt nyrefunksjon.

Basert på PK-populasjonsanalyser, er det ikke observert klinisk relevante forskjeller i PK hos 408 forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR mellom 60 og 89 ml/min/1,73 m² som estimert av MDRD) og 109 forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR mellom 30 og 59 ml/min/1,73m²), sammenlignet med 192 forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR større enn eller lik 90 ml/min/1,73m²). Farmakokinetikken til akalabrutinib har ikke blitt fastsatt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR mindre enn 29 ml/min/1,73m²) eller nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse. Pasienter med kreatinin-nivåer over 2,5 ganger fastsatt ULN ble ikke inkludert i de kliniske studiene (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Akalabrutinib metaboliseres i leveren. Spesialiserte studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon viste at sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 6), økte eksponeringen for akalabrutinib (AUC) med 1,9 ganger, 1,5 ganger og 5,3 ganger hos personer med henholdsvis lett (n = 6) (Child-Pugh A), moderat (n = 6) (Child-Pugh B) og alvorlig (n = 8) (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Personer i gruppen med moderat nedsatt leverfunksjon hadde imidlertid ikke signifikante endringer i markører relevant for eliminasjonskapasiteten for legemidler, slik at effekten av moderat nedsatt leverfunksjon var sannsynligvis underestimert i denne studien. Basert på en PK-populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom personer med lett (n = 79) eller moderat (n = 6) nedsatt leverfunksjon (total bilirubin mellom 1,5 og 3 ganger ULN og uavhengig av ASAT) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon (n = 613) (total bilirubin og ASAT innenfor ULN) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med akalabrutinib.

Gentoksisitet/mutagenitet/fototoksisitet

Akalabrutinib var ikke mutagen i bakteriell reversmutasjonstest, i en *in vitro* kromosom-aberrasjonstest eller i en *in vivo* mikronukleustest i beinmarg hos mus.

Basert på *in vitro* fototoksisitetstester med 3T3-cellelinje vurderes akalabrutinib å ha lav risiko for fototoksisitet hos mennesker.

Toksisitet ved gjentatt dosering

I rotter ble det sett mikroskopiske funn i pankreas av minimal til mild alvorlighetsgrad (blødninger/pigmentering/inflammasjon/fibrose i celleøyer) ved alle dosenivåer. Ikke-skadelig funn i nyrene (tubulær basofili, tubulær regenerasjon og inflammasjon) av minimal til mild alvorlighetsgrad ble observert i studier med opptil 6 måneders varighet og med nivå for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) på 30 mg/kg/dag i rotter. Den gjennomsnittlige eksponeringen (AUC) ved NOAEL i hunn- og hannrotter samsvarer med henholdsvis 0,6 ganger og 1 ganger den kliniske eksponeringen ved den anbefalte doseringen på 100 mg to ganger daglig. Det laveste observerte bivirkningsnivået (LOAEL) der reversibel nyreskade (moderat tubulær degenerasjon) og leverskade (individuell hepatocyttnekrose) ble observert i den kroniske studien på rotter, var 100 mg/kg/dag. Dette ga en eksponeringsmargin på 4.2 ganger den kliniske eksponeringen ved den anbefalte doseringen på 100 mg to ganger daglig. I studier med 9 måneders varighet hos hunder var NOAEL 10 mg/kg/dag, som samsvarer med en eksponering på 3 ganger klinisk AUC ved anbefalt klinisk dose. Det ble sett minimal tubulær degenerasjon i nyrene, svak reduksjon i miltvekt og forbigående minimal til lett nedgang i erytrocyttmassen og økning i ALAT og ALP ved 30 mg/kg/dag (9 ganger den kliniske AUC) i hunder. Hjertetoksisitet i rotter (myokardblødning, inflammasjon, nekrose) og hunder (perivaskulær/vaskulær inflammasjon) ble bare observert i dyr som døde under studiene ved doser over maksimal tolerert dose (MTD). Eksponeringen i rotter og hunder med hjertefunn var på henholdsvis minst 6,8 ganger og 25 ganger klinisk AUC. Reverserbarhet av hjertefunnene kunne ikke evalueres da disse funnene bare ble observert ved doser over MTD.

Reproduksjonstoksisitet

Det er ikke observert påvirkning på fertilitet i hann- eller hunnrotter ved eksponeringer på henholdsvis 10 eller 9 ganger klinisk AUC ved anbefalt dosering.

Det er ikke observert påvirkning på embryoføtal utvikling og overlevelse i drektige rotter, ved eksponering på omtrent 9 ganger AUC som oppnås hos pasienter ved den anbefalte dosen på 100 mg to ganger daglig. I to reproduksjonsstudier utført på rotter ble det observert dystoki (forlenget/vanskelig fødsel) ved eksponeringer på > 2,3 ganger den kliniske eksponeringen ved 100 mg to ganger daglig. Tilstedeværelsen av akalabrutinib og dets aktive metabolitt ble bekreftet i føtalt rotteplasma. Akalabrutinib og dets aktive metabolitt ble funnet i melk fra diegivende rotter.

I en embryoføtal studie utført på drektige kaniner ble det observert redusert føtal kroppsvekt og forsinket ossifisering ved eksponeringsverdier som gav maternell toksisitet og som var 2,4 ganger AUC ved anbefalt dosering hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (E463)
Natriumstearyl fumarat

Tablett drasjering

Hypromellose (E464)
Copovidon
Titandioksid (E171)
Makrogol
Triglyserider med middels kjedelengde

Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminium-blister med sol/måne-symboler som inneholder 8 eller 10 filmdrasjerte tabletter. Esker med 56 eller 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 100 MG KAPSEL****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Calquence 100 mg harde kapsler
akalabrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg akalabrutinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler
56 harde kapsler
60 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1479/001 56 harde kapsler
EU/1/20/1479/002 60 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

calquence

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER 100 MG KAPSEL

1. LEGEMIDLETS NAVN

CALQUENCE 100 mg kapsler
akalabrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Sol/måne-symbol

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG 100 MG TABLETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Calquence 100 mg filmdrasjerte tabletter
akalabrutinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg akalabrutinib (som akalabrutinib-maleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Svelges hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1479/003 56 filmdrasjerte tabletter
EU/1/20/1479/004 60 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

calquence

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER 100 MG TABLETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

CALQUENCE 100 mg tabletter
akalabrutinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Sol/måne-symbol

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Calquence 100 mg harde kapsler akalabrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Calquence er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Calquence
3. Hvordan du bruker Calquence
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Calquence
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Calquence er og hva det brukes mot

Hva Calquence er

Calquence er et legemiddel som brukes i behandlingen av blodkreft.

- Calquence inneholder virkestoffet akalabrutinib.
- Det tilhører en gruppe legemidler som kalles Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmere.

Hva Calquence brukes mot

Calquence brukes til å behandle voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

KLL er en krefttype i hvite blodceller som kalles B-lymfocytter (eller B-celler). Disse cellene er en del av immunsystemet (kroppens forsvarssystem).

Calquence brukes til å behandle voksne med mantelcellelymfom (MCL).

MCL er en type blodkreft som rammer lymfeknutene.

Hvordan Calquence virker

Calquence virker ved å blokkere BTK, et protein i kroppen som hjelper kreftcellene med å vokse og overleve. Ved å blokkere BTK, hjelper Calquence med å drepe kreftcellene og kan redusere antallet kreftceller. Det kan bremse forverringen av sykdommen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Calquence virker, eller hvorfor du har fått forskrevet dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Calquence

Bruk ikke Calquence:

- dersom du er allergisk overfor akalabrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Calquence.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Calquence hvis du:

- noen gang har hatt uvanlige blåmerker eller blødninger eller tar legemidler som kan øke blødningsfaren (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- har en infeksjon (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- nylig har hatt eller skal ha en operasjon. Legen kan stoppe behandlingen med Calquence før og etter en medisinsk eller kirurgisk behandling eller en tannbehandling.
- noen gang har hatt hepatitt B (en leverinfeksjon) – dette fordi Calquence kan medføre at hepatitt B kan bli aktiv igjen og for at legen vil se etter tegn på om infeksjonen kommer tilbake (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- har eller noen gang har hatt uregelmessig hjerterytme (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Snakk med lege dersom du oppdager en ny lesjon eller en synlig forandring av et hudområde. Dette er fordi du har stor risiko for å utvikle hudkreft, se avsnitt 4. Bruk solbeskyttelse og undersøk huden din regelmessig.

Legen vil ved behov undersøke antall blodceller underveis i behandlingen.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år. Dette fordi legemidlet ikke har blitt undersøkt for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Calquence

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt hvis du bruker noen av de følgende:

- Antibiotika mot bakterieinfeksjoner – som klaritromycin
- Legemidler mot soppiinfeksjoner – som posakonazol, itrakonazol, vorikonazol
- Ketokonazol – et legemiddel til behandling av Cushings syndrom (en tilstand der kroppen produserer for mye av hormonet kortisol)
- Legemidler mot hiv-infeksjon – som indinavir og ritonavir
- Legemidler mot hepatitt C – som telaprevir
- Rifampicin – et antibiotika mot bakterieinfeksjoner (tuberkulose)
- Legemiddel mot migrene – ergotamin
- Legemiddel mot redusert natrium i blod – konivaptan
- Legemiddel mot høyt blodsukker – metformin
- Legemiddel for å hindre organfrastøting – ciklosporin
- Legemidler mot krampeanfallet eller epilepsi – som karbamazepin og fenytoin
- Pimozid – et legemiddel som brukes ved Tourettes syndrom (tilstand som gir ukontrollerte bevegelser og utbrudd av ord og lyder)
- Johannesurt – et plantebasert legemiddel brukt mot depresjon
- Teofyllin – legemiddel som brukes mot gispende pust, kortpustethet, og tetthet i brystet
- Legemidler for å redusere magesyre:
 - antacida – som kalsiumkarbonat. Ta Calquence 2 timer før eller 2 timer etter at du tar disse legemidlene.
 - histamin-2-reseptorblokkere – som ranitidin og famotidin. Ta Calquence 2 timer før eller 10 timer etter at du tar disse legemidlene

- protonpumpehemmere – som omeprazol. Unngå å ta disse legemidlene mens du behandles med Calquence
- Metotreksat – et legemiddel mot sykdommer som revmatoid artritt (leddgikt), psoriasis og ulcerøs kolitt, som forårsakes av at immunsystemet ikke fungerer som det skal.
 - Dette legemidlet bør tas minst 6 timer før eller etter Calquence.

Legemidler som øker blødningsfaren

Calquence kan gjøre at du blør lettere. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker andre legemidler som øker risikoen for blødninger:

- Blodplatehemmere (legemidler som forebygger blodpropp) som acetylsalisylsyre og klopido­grel.
- Antikoagulantia (blodfortynnende) som warfarin eller enoksaparin.

Graviditet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi Calquence kan skade det ufødte barnet ditt.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med Calquence og i 2 dager etter din siste dose med Calquence. Det er ukjent om Calquence går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Calquence påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du skal likevel ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg svimmel, svak eller trøtt når du bruker Calquence.

Calquence inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Calquence

Calquence vil bare bli forskrevet til deg av en lege med erfaring på bruk av legemidler mot kreft. Bruk alltid Calquence nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Avhengig av hvilken type kreft du har, kan Calquence gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.

Dosering

- Den vanlige dosen er én kapsel (100 mg) to ganger daglig. Ta dosene med omtrent 12 timers mellomrom.

Hvordan du tar Calquence

- Svelg kapselen hel med litt vann til omtrent samme tid hver dag.
- Ikke tygg, løs opp eller åpne kapselen siden dette kan endre hvor raskt legemidlet tas opp i kroppen.
- Du kan ta Calquence med mat eller mellom måltider.
- Du kan se når du sist tok en kapsel ved å se på blisteren. Bildene på blisteren vil hjelpe deg å ta dosen til rett tid — sol for morgendosen og måne for kveldsdosen.

Dersom du tar for mye av Calquence

Dersom du har tatt mer Calquence enn du skal, må du kontakte lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart. Ta med deg kapslene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Calquence

- Hvis det har gått mindre enn 3 timer fra du normalt skulle ha tatt dosen, ta den glemte dosen med en gang. Ta den neste dosen til vanlig tid.
- Hvis det har gått mer enn 3 timer fra du normalt skulle ha tatt dosen, hopp over den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose av Calquence som erstatning for en glemte dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Calquence og snakk med lege eller kontakt legevakt umiddelbart dersom du opplever følgende bivirkninger:

Svært vanlige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Blødning. Symptomer på dette kan være sort avføring eller avføring med blod, rosa eller brun urin, neseblod, blåmerker, uventede blødninger, blodig oppkast eller opphosting av blod, svimmelhet, svakhet, forvirring.
- Infeksjoner. Tegn på dette inkluderer feber, frysninger, følelse av svakhet eller forvirring, hoste, kortpustethet [lungebetennelse, en **svært vanlig bivirkning** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) eller aspergillusinfeksjon, en **mindre vanlig bivirkning** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)].

Vanlige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- rask hjerterytme, at hjertet hopper over et slag (hjerterbank), svak eller ujevn puls, svimmelhet, følelse av å besvime, ubehag i brystet eller kortpustethet (tegn på hjerterytme problemer kjent som atrieflimmer og atrieflutter).
- feber, frysninger, kvalme, oppkast, forvirring, kortpustethet, anfall, uregelmessig hjerterytme, mørk eller uklar urin, unormal tretthet eller muskel- eller leddsmarter. Dette kan være et tegn på tumorlysesyndrom (TLS) – en tilstand forårsaket av rask nedbrytning av kreftceller.

Andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Muskel- eller leddsmarter
- Hodepine
- Utslett
- Utmattelse (fatigue), svakhet eller tap av energi
- Kvalme, oppkast, magesmarter, forstoppelse (sjelden eller vanskeligheter med å få ut avføring), diaré (hyppig eller løs avføring)
- Redusert antall røde blodceller, redusert antall nøytrofile (en type hvite blodceller) eller redusert antall celler som hjelper blodet å koagulere (blodplater)
- Høyt blodtrykk
- Svimmelhet
- Hodepine, trykk i øyne, nese eller kinn (tegn på betennelse i bihuler eller neseganger kjent som sinusitt)
- Sår hals eller rennende nese (Nasofaryngitt)
- Øvre luftveisinfeksjon
- Urinveisinfeksjon (smerte eller svie ved urinering)
- Ny kreft, inkludert hudkreft, kan oppstå under behandling med Calquence (se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Calquence»)
- Herpes

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Forhøyede nivåer av leverenzymerne (aspartataminotransferase og alaninaminotransferase) i blodprøver (ved bruk sammen med visse legemidler).
- Bronkitt
- Feber, frysninger, svakhet, forvirring, kvalme og gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott) – dette kan være tegn på at hepatitt B (leverinfeksjon) blir aktiv igjen.
- Lungebetennelse (pneumonitt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

- Hukommelsestap, problemer med å tenke, vanskeligheter med å gå eller synstap – dette kan være tegn på en alvorlig hjerneinfeksjon (progredierende multifokal leukoencefalopati eller PML).
- Lymfocytose (økt antall lymfocytter som er en type hvite blodceller).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Calquence

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterfolien og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Calquence

Virkestoffet er akalabrutinib. Hver harde kapsel inneholder 100 mg akalabrutinib.

Andre innholdsstoffer er:

- Kapselinnhold: mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, delvis pregelatinisert maisstivelse, magnesiumstearat (E470b) og natriumstivelseglykolat (se avsnitt 2 «Calquence inneholder natrium»).
- Kapselskall: gelatin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og indigokarmin (E132).
- Trykkfarge: skjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520) og ammoniumhydroksid.

Hvordan Calquence ser ut og innholdet i pakningen

Calquence er en hard gelatinkapsel med gul bunn og blå topp, 20 mm hard kapsel, merket med «ACA 100 mg» i sort.

Calquence kommer i aluminiumsbliester som inneholder enten 6 eller 8 harde kapsler. Hver forpakning inneholder enten 56 eller 60 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av marknadsföringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av marknadsföringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 85 808 9900

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

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

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Calquence 100 mg filmdrasjerte tabletter akalabrutinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Calquence er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Calquence
3. Hvordan du bruker Calquence
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Calquence
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Calquence er og hva det brukes mot

Hva Calquence er

Calquence er et legemiddel som brukes i behandlingen av blodkreft.

- Calquence inneholder virkestoffet akalabrutinib.
- Det tilhører en gruppe legemidler som kalles Brutons tyrosinkinase (BTK)-hemmere.

Hva Calquence brukes mot

Calquence brukes til å behandle voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

KLL er en krefttype i hvite blodceller som kalles B-lymfocytter (eller B-celler). Disse cellene er en del av immunsystemet (kroppens forsvarssystem).

Calquence brukes til å behandle voksne med mantelcellelymfom (MCL).

MCL er en type blodkreft som rammer lymfeknutene.

Hvordan Calquence virker

Calquence virker ved å blokkere BTK, et protein i kroppen som hjelper kreftcellene med å vokse og overleve. Ved å blokkere BTK, hjelper Calquence med å drepe kreftcellene og kan redusere antallet kreftceller. Det kan bremse forverringen av sykdommen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Calquence virker, eller hvorfor du har fått forskrevet dette legemidlet.

2. Hva du må vite før du bruker Calquence

Bruk ikke Calquence:

- dersom du er allergisk overfor akalabrutinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Dersom du er usikker, snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Calquence.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Calquence hvis du:

- noen gang har hatt uvanlige blåmerker eller blødninger eller tar legemidler som kan øke blødningsfaren (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- har en infeksjon (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- nylig har hatt eller skal ha en operasjon. Legen kan stoppe behandlingen med Calquence før og etter en medisinsk eller kirurgisk behandling eller en tannbehandling.
- noen gang har hatt hepatitt B (en leverinfeksjon) – dette fordi Calquence kan medføre at hepatitt B kan bli aktiv igjen og for at legen vil se etter tegn på om infeksjonen kommer tilbake (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).
- har eller noen gang har hatt uregelmessig hjerterytme (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

Snakk med lege dersom du oppdager en ny lesjon eller en synlig forandring av et hudområde. Dette er fordi du har stor risiko for å utvikle hudkreft, se avsnitt 4. Bruk solbeskyttelse og undersøk huden din regelmessig.

Legen vil ved behov undersøke antall blodceller underveis i behandlingen.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år. Dette fordi legemidlet ikke har blitt undersøkt for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Calquence

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt hvis du bruker noen av de følgende:

- Antibiotika mot bakterieinfeksjoner – som klaritromycin
- Legemidler mot soppiinfeksjoner – som posakonazol, itrakonazol, vorikonazol
- Ketokonazol – et legemiddel til behandling av Cushings syndrom (en tilstand der kroppen produserer for mye av hormonet kortisol)
- Legemidler mot hiv-infeksjon – som indinavir og ritonavir
- Legemidler mot hepatitt C – som telaprevir
- Rifampicin – et antibiotika mot bakterieinfeksjoner (tuberkulose)
- Legemiddel mot migrene – ergotamin
- Legemiddel mot redusert natrium i blod – konivaptan
- Legemiddel mot høyt blodsukker – metformin
- Legemiddel for å hindre organfrastøting – ciklosporin
- Legemidler mot krampeanfall eller epilepsi – som karbamazepin og fenytoin
- Pimozid – et legemiddel som brukes ved Tourettes syndrom (tilstand som gir ukontrollerte bevegelser og utbrudd av ord og lyder)
- Johannesurt – et plantebasert legemiddel brukt mot depresjon
- Teofyllin – legemiddel som brukes mot gispende pust, kortpustethet, og tetthet i brystet
- Metotreksat – et legemiddel mot sykdommer som revmatoid artritt (leddgikt), psoriasis og ulcerøs kolitt, som forårsakes av at immunsystemet ikke fungerer som det skal.
 - Dette legemidlet bør tas minst 6 timer før eller etter Calquence.

Du kan ta magesyrereduserende legemidler som syrenøytraliserende legemidler (kalsiumkarbonat), histamin-2-reseptorblokkere (ranitidin og famotidin) og protonpumpehemmere (omeprazol) sammen med Calquence tabletter.

Legemidler som øker blødningsfaren

Calquence kan gjøre at du blør lettere. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker andre legemidler som øker risikoen for blødninger:

- Blodplatehemmere (legemidler som forebygger blodpropp) som acetylsalisylsyre og klopidoogrel.
- Antikoagulantia (blodfortynnende) som warfarin eller enoksaparin.

Graviditet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi Calquence kan skade det ufødte barnet ditt.

Amming

Du skal ikke amme under behandling med Calquence og i 2 dager etter din siste dose med Calquence. Det er ukjent om Calquence går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Calquence påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Du skal likevel ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg svimmel, svak eller trøtt når du bruker Calquence.

Calquence inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Calquence

Calquence vil bare bli forskrevet til deg av en lege med erfaring på bruk av legemidler mot kreft. Bruk alltid Calquence nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Avhengig av hvilken type kreft du har, kan Calquence gis i kombinasjon med andre legemidler mot kreft.

Dosering

- Den vanlige dosen er én tablett (100 mg) to ganger daglig. Ta dosene med omtrent 12 timers mellomrom.

Hvordan du tar Calquence

- Svelg tablettene hel med litt vann til omtrent samme tid hver dag.
- Ikke tygg, knus, løs opp eller del tablettene.
- Du kan ta Calquence med mat eller mellom måltider.
- Du kan se når du sist tok en Calquence tablett, ved å se på blisteren. Bildene på blisteren vil hjelpe deg å ta dosen til rett tid — sol for morgendosen og måne for kveldsdosen.

Dersom du tar for mye av Calquence

Dersom du har tatt mer Calquence enn du skal, må du kontakte lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart. Ta med deg tablettene og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Calquence

- Hvis det har gått mindre enn 3 timer fra du normalt skulle ha tatt dosen, ta den glemte dosen med en gang. Ta den neste dosen til vanlig tid.

- Hvis det har gått mer enn 3 timer fra du normalt skulle ha tatt dosen, hopp over den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose av Calquence som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Calquence og snakk med lege eller kontakt legevakt umiddelbart dersom du opplever følgende bivirkninger:

Svært vanlige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Blødning. Symptomer på dette kan være sort avføring eller avføring med blod, rosa eller brun urin, neseblod, blåmerker, uventede blødninger, blodig oppkast eller opphosting av blod, svimmelhet, svakhet, forvirring.
- Infeksjoner. Tegn på dette inkluderer feber, frysninger, følelse av svakhet eller forvirring, hoste, kortpustethet [lungebetennelse, en **svært vanlig bivirkning** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) eller aspergillusinfeksjon, en **mindre vanlig bivirkning** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)].

Vanlige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- rask hjerterytme, at hjertet hopper over et slag (hjerterbank), svak eller ujevn puls, svimmelhet, følelse av å besvime, ubehag i brystet eller kortpustethet (tegn på hjerterytmeproblemer kjent som atrieflimmer og atrieflutter).
- feber, frysninger, kvalme, oppkast, forvirring, kortpustethet, anfall, uregelmessig hjerterytme, mørk eller uklar urin, unormal tretthet eller muskel- eller leddsmerter. Dette kan være et tegn på tumorlysesyndrom (TLS) – en tilstand forårsaket av rask nedbryting av kreftceller.

Andre bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Muskel- eller leddsmerter
- Hodepine
- Utslett
- Utmattelse (fatigue), svakhet eller tap av energi
- Kvalme, oppkast, magesmerter, forstoppelse (sjelden eller vanskeligheter med å få ut avføring), diaré (hyppig eller løs avføring)
- Redusert antall røde blodceller, redusert antall nøytrofile (en type hvite blodceller) eller redusert antall celler som hjelper blodet å koagulere (blodplater)
- Høyt blodtrykk
- Svimmelhet
- Hodepine, trykk i øyne, nese eller kinn (tegn på betennelse i bihuler eller neseganger kjent som sinusitt)
- Sår hals eller rennende nese (Nasofaryngitt)
- Øvre luftveisinfeksjon
- Urinveisinfeksjon (smerte eller svie ved urinering)
- Ny kreft, inkludert hudkreft, kan oppstå under behandling med Calquence (se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Calquence»)
- Herpes

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Forhøyede nivåer av leverenzymene (aspartataminotransferase og alaninaminotransferase) i blodprøver (ved bruk sammen med visse legemidler).

- Bronkitt
- Feber, frysninger, svakhet, forvirring, kvalme og gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott) – dette kan være tegn på at hepatitt B (leverinfeksjon) blir aktiv igjen.
- Lungebetennelse (pneumonitt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

- Hukommelsestap, problemer med å tenke, vanskeligheter med å gå eller synstap – dette kan være tegn på en alvorlig hjerneinfeksjon (progresierende multifokal leukoencefalopati eller PML).
- Lymfocytose (økt antall lymfocytter som er en type hvite blodceller).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Calquence

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterfolien og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Calquence

Virkestoffet er akalabrutinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg akalabrutinib (som akalabrutinib-maleat).

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mannitol (E421), mikrokrystalinsk cellulose (E460), lavsubstituert hydroksypropylcellulose (E463) og natriumstearyl fumarat (se avsnitt 2 «Calquence inneholder natrium»).
- Tablett drasjering: hypromellose (E464), copovidon, titandioksid (E171), makrogol, triglyserider med middels kjedelengde, gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Calquence ser ut og innholdet i pakningen

Calquence er en oransje, oval, bikonveks 7,5 x 13 mm tablett, preget med «ACA 100» på den ene siden og glatt på den andre siden.

Calquence kommer i aluminiumsbliester som inneholder enten 8 eller 10 filmdrasjerte tabletter. På hver blister er det sol/måne-symboler som hjelper deg med å ta dosen til riktig tid – sol for morgendosen og måne for kveldsdosen. Både sol- og månebliesterne inneholder det samme legemidlet. Hver forpakning inneholder enten 56 eller 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 85 808 9900

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.