

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Calquence 100 mg hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 100 mg acalabrutinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler (kapsler).

Gul underdel, blå overdel, størrelse 1 (20 mm) hård kapsel, mærket med "ACA 100 mg" i sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Monoterapi med Calquence eller i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Monoterapi med Calquence er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), der har modtaget mindst én tidligere behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med dette lægemiddel skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Dosering

Den anbefalede dosis er 100 mg acalabrutinib to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg). Se produktresumé for obinutuzumab for oplysninger om anbefalet dosering af obinutuzumab.

Doseringsintervallet er cirka 12 timer.

Behandling med Calquence skal fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisjustering

Bivirkninger

Anbefalede dosisjusteringer af Calquence for Grad ≥ 3 bivirkninger fremgår af tabel 1.

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer for bivirkninger*

Bivirkninger	Bivirkningsforekomst	Dosisjustering (Startdosis = 100 mg cirka hver 12. time)
Grad 3 trombocytopeni med blødning, Grad 4 trombocytopeni eller Grad 4 neutropeni, som varer mere end 7 dage, Grad 3 eller større ikke-hæmatologisk toksicitet	Første og anden	Afbryd Calquence Når toksicitet er vendt tilbage til Grad 1 eller <i>baseline</i> , kan Calquence genoptages med 100 mg cirka hver 12. time.
	Tredje	Afbryd Calquence Når toksicitet er vendt tilbage til Grad 1 eller <i>baseline</i> , kan Calquence genoptages med en reduceret hyppighed på 100 mg én gang dagligt
	Fjerde	Seponér Calquence

*Bivirkninger klassificeret efter National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

Interaktioner

Anbefalinger angående brug af Calquence sammen med CYP3A-inhibitorer eller -induktorer og lægemidler, der nedsætter mavesyren, fremgår af tabel 2 (se pkt. 4.5).

Tabel 2. Brug sammen med CYP3A-inhibitorer eller -induktorer og lægemidler, der nedsætter mavesyren

	Samtidigt administreret lægemiddel	Anbefalet brug af Calquence
CYP3A-inhibitorer	Stærk CYP3A- inhibitor	Undgå samtidig brug. Hvis disse inhibitorer bruges i kort tid (såsom antibiotika i op til 7 dage), skal Calquence afbrydes.
	Moderat CYP3A- inhibitor	Ingen dosisjustering. Overvåg patienterne tæt for bivirkninger, hvis de tager moderate CYP3A- inhibitorer.
	Mild CYP3A-inhibitor	Ingen dosisjustering.
CYP3A-induktorer	Stærk CYP3A-induktor	Undgå samtidig brug.
Lægemidler, der nedsætter mavesyren	Protonpumpeinhibitorer	Undgå samtidig brug.
	H2-receptorantagonister	Tag Calquence 2 timer før (eller 10 timer efter) at have taget en H2-receptorantagonist.
	Antacida	Intervaller mellem indtag af lægemidlerne skal være mindst 2 timer.

Glemt dosis

Hvis en patient glemmer en dosis Calquence i mere end 3 timer, skal patienten instrueres i at tage den næste dosis på det sædvanligt planlagte tidspunkt. Der må ikke tages dobbelt dosis af Calquence for at kompensere for en glemt dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering for ældre patienter (i alderen ≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier i patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion blev behandlet i kliniske studier med Calquence. Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (større end 30 ml/min. kreatininclearance). Hydrering bør opretholdes, og serumkreatininniveauer overvåges regelmæssigt. Calquence bør kun administreres til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (<30 ml/min. kreatininclearance), hvis fordelene opvejer risikoen, og disse patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet. Der er ingen data hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion eller patienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering anbefales til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, Child-Pugh B eller total bilirubin mellem 1,5-3 gange den øvre grænse for normal [ULN] og alle ASAT-værdier). Patienter med moderat nedsat leverfunktion bør imidlertid monitoreres nøje for tegn på toksicitet. Det anbefales ikke at bruge Calquence til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C eller total bilirubin > 3 gange ULN og alle ASAT-værdier) (se pkt. 5.2).

Alvorlig hjertesygdom

Patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom blev udelukket fra kliniske studier med Calquence.

Pædiatrisk population

Calquences sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Calquence er til oral anvendelse. Kapslerne skal synkes hele med vand på omtrent det samme tidspunkt hver dag, med eller uden mad (se pkt. 4.5). Kapslerne må ikke tygges, opløses eller åbnes, da dette kan påvirke absorptionen af lægemidlet i kroppen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødning

Væsentlige hæmorrhagiske hændelser, herunder blødning i centralnervesystemet og den gastrointestinale tragt, heraf nogle med letalt udfald, er forekommet hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombination med obinutuzumab. Disse hændelser er forekommet hos patienter både med og uden trombocytopeni. Generelt var blødningshændelserne mindre alvorlige, inklusive blå mærker og petekkier (se pkt. 4.8).

Mekanismen for blødningshændelserne er ikke fastlagt.

Patienter, der får antitrombotiske midler, kan have en øget risiko for blødning. Der bør udvises forsigtighed med antitrombotiske midler, og overvejes yderligere overvågning for blødningstegn, når samtidig brug er medicinsk nødvendigt. Warfarin eller andre vitamin K-antagonister bør ikke administreres samtidig med Calquence.

Overvej benefit/risk-forholdet ved at tilbageholde Calquence i mindst 3 dage før og efter kirurgi.

Infektioner

Alvorlige infektioner (bakterielle, virale eller svampe), inklusive letale hændelser, er forekommet hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombination med obinutuzumab. Disse infektioner forekom hovedsageligt ved fravær af neutropeni af Grad 3 eller 4, og neutropenisk infektion blev indberettet hos 1,9 % af alle patienter. Infektioner, der skyldes hepatitis B-virus (HBV) og herpes zostervirus (HZV)-reakivering, aspergillose og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er forekommet (se pkt. 4.8).

Viral reaktivering

Der er rapporteret om tilfælde af hepatitis B-reakivering hos patienter, der får Calquence. Status for hepatitis B-virus (HBV) bør etableres, inden behandling med Calquence initieres. Hvis patienter har positiv hepatitis B-serologi, skal en speciallæge i leversygdomme konsulteres inden behandlingsstart, og patienten skal overvåges og behandles efter lokale medicinske standarder for at forhindre hepatitis B-reakivering.

Der er rapporteret om tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) herunder nogle letale efter brug af Calquence inden for rammerne af en tidligere eller samtidig immunsuppressiv behandling. Læger bør overveje PML i den differentierede diagnose hos patienter med nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer. Hvis der er mistanke om PML, skal passende diagnostiske evalueringer foretages, og behandling med Calquence skal suspenderes, indtil PML er udelukket. Hvis der er nogen tvivl, bør der henvises til en neurolog og tages passende diagnostiske forholdsregler for PML, inklusive MR-scanning, fortrinsvis med kontrast, cerebrospinalvæske (CSF)-test for JC Viral DNA og gentagne neurologiske vurderinger overvejes.

Overvej profylakse i henhold til standardpleje hos patienter, der har en øget risiko for opportunistiske infektioner. Overvåg patienter for tegn og symptomer på infektion, og der bør indsættes passende medicinsk behandling.

Cytopenier

Behandlingskrævende cytopenier af Grad 3 eller 4, herunder neutropeni, anæmi og trombocytopeni, forekom hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombination med obinutuzumab. Overvåg komplet blodtal som medicinsk indiceret (se pkt. 4.8).

Anden primær malignitet

Anden primær malignitet, inklusive hudcancer og andre cancerformer, forekom hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombination med obinutuzumab. Der blev rapporteret om hudcancer med hyppigheden almindelig. Overvåg patienterne med hensyn til udvikling af hudcancer, og råd dem til beskyttelse mod soleksponering (se pkt. 4.8).

Atrieflimmer

Atrieflimmer/-flagren forekom hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med Calquence som monoterapi og i kombination med obinutuzumab. Overvåg for symptomer på atrieflimmer og atrieflagren (f.eks. palpitationer, svimmelhed, synkope, bryst smerter, dyspnø) og få udført et EKG som medicinsk indiceret (se pkt. 4.5 og 4.2). Hos patienter, der udvikler atrieflimmer ved behandling med Calquence, bør der foretages en grundig vurdering af risikoen for

tromboembolisk sygdom. Hos patienter med høj risiko for tromboembolisk sygdom, bør tæt kontrolleret behandling med antikoagulantia og alternative behandlingsmuligheder til Calquence overvejes.

Andre lægemidler

Samtidig administration af stærke CYP3A-inhibitorer med Calquence kan føre til øget eksponering for acalabrutinib og dermed føre til en højere risiko for toksicitet. Derimod kan samtidig administration af CYP3A-induktorer føre til nedsat eksponering for acalabrutinib og følgelig en risiko for manglende virkning. Samtidig brug af stærke CYP3A-inhibitorer bør undgås. Hvis disse inhibitorer bliver brugt i kort tid (såsom midler mod infektion i op til 7 dage), skal behandling med Calquence afbrydes. Patienter skal overvåges nøje for tegn på toksicitet, hvis der bruges en moderat CYP3A-inhibitor (se pkt. 4.2 og 4.5). Samtidig brug af stærke CYP3A-induktorer bør undgås på grund af risiko for manglende effekt.

Calquence indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Acalabrutinib og dens aktive metabolit metaboliseres primært af cytochrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4), og begge stoffer er substrater for P-gp og brystcancerresistensproteinet (BCRP).

Aktive lægemiddelstoffer, der kan øge plasmakoncentrationen af acalabrutinib

CYP3A/P-gp-inhibitorer

Samtidig administration med en stærk CYP3A/P-gp-inhibitor (200 mg itraconazol en gang dagligt i 5 dage) øgede acalabrutinib C_{max} og AUC henholdsvis 3,9 gange og 5,0 gange hos raske individer (N=17).

Samtidig brug af stærke CYP3A/P-gp-inhibitorer bør undgås. Hvis de stærke CYP3A/P-gp-inhibitorer (f.eks. ketoconazol, conivaptan, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) bliver brugt i kort tid, skal behandling med Calquence afbrydes (se pkt. 4.2).

Aktive stoffer, der kan nedsætte plasmakoncentrationen af acalabrutinib

CYP3A-induktorer

Samtidig administration af en stærk CYP3A-induktor (600 mg rifampicin en gang dagligt i 9 dage) reducerede acalabrutinib C_{max} og AUC med henholdsvis 68 % og 77 % hos raske individer (N=24).

Samtidig brug af stærke induktorer af CYP3A-aktivitet (f.eks. phenytoin, rifampicin, carbamazepin) bør undgås. Samtidig brug af perikon (*Hypericum perforatum*), som uforudsigeligt kan mindske plasmakoncentrationen af acalabrutinib, bør undgås.

Antacida

Acalabrutinibs opløselighed falder med stigende pH. Samtidig administration af acalabrutinib med et antacida (1 g calciumcarbonat) reducerede acalabrutinib AUC med 53 % hos raske individer. Samtidig administration med en protonpumpeinhibitor (40 mg omeprazol i 5 dage) reducerede AUC for acalabrutinib med 43 %.

Hvis behandling med et syrereducerende middel er påkrævet, skal det overvejes at bruge et antacida (f.eks. calciumcarbonat) eller en H₂-receptorantagonist (f.eks. ranitidin eller famotidin). Ved brug af antacida skal intervallet mellem indtagelse af lægemidlerne være mindst 2 timer (se pkt. 4.2). For H₂-receptorantagonister skal Calquence tages 2 timer før (eller 10 timer efter) indtag af H₂-receptorantagonisten.

På grund af den langvarige effekt af protonpumpeinhibitorer kan separering af doser med protonpumpeinhibitorer muligvis ikke eliminere interaktionen med Calquence og derfor bør samtidig brug undgås (se pkt. 4.2).

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres med Calquence

CYP3A-substrater

Baseret på *in vitro*-data kan det ikke udelukkes, at acalabrutinib er en inhibitor af CYP3A4 i tarmsystemet og kan øge eksponeringen af CYP3A4-substrater, der er sensitive over for CYP3A-tarmmetabolisme. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig oral administration af acalabrutinib og CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk interval (f.eks. ciclosporin, ergotamin, pimozid).

Effekt af acalabrutinib på CYP1A2-substrater

In vitro-studier indikerer, at acalabrutinib inducerer CYP1A2. Samtidig administration af acalabrutinib med CYP1A2-substrater (f.eks. theophyllin, koffein) kan reducere deres eksponering.

Virkninger af acalabrutinib og dets aktive metabolit, ACP-5862, på lægemiddeltransportsystemer

Acalabrutinib kan øge eksponeringen for samtidigt administrerede BCRP-substrater (f.eks. methotrexat) ved inhibering af intestinal BCRP (se pkt. 5.2). For at minimere potentialet for en interaktion i mave-tarm-kanalen, bør orale BCRP-substrater med smalt terapeutisk interval, såsom methotrexat, tages mindst 6 timer før eller efter acalabrutinib.

ACP-5862 kan øge eksponeringen for samtidigt administrerede MATE1-substrater (f.eks. metformin) ved inhibering af MATE1 (se pkt. 5.2). Patienter, der samtidig tager lægemidler med disposition afhængig af MATE1 (f.eks. metformin), skal overvåges for tegn på ændret tolerabilitet som et resultat af øget eksponering af den samtidige medicinering, mens de får Calquence.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at undgå at blive gravide, mens de får Calquence.

Graviditet

Der er ingen eller begrænsede kliniske data fra anvendelse af acalabrutinib til gravide kvinder. Baseret på fund fra dyreforsøg kan der være en risiko for fosteret ved eksponering for acalabrutinib under graviditet. Dystoci (vanskelig eller langvarig fødsel) blev observeret hos rotter, og administration til drægtige kaniner var forbundet med reduceret føtal vækst (se pkt. 5.3).

Calquence bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med acalabrutinib.

Amning

Det er ukendt, om acalabrutinib udskilles i human mælk. Der findes ingen data om virkningen af acalabrutinib på det ammede barn eller på mælkeproduktionen. Acalabrutinib og dets aktive metabolit var til stede i mælken fra diegivende rotter. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Ammende mødre rådes til ikke at amme under behandling med Calquence og i 2 dage efter at have modtaget den sidste dosis.

Fertilitet

Der findes ingen data om virkningen af Calquence på menneskelig fertilitet. I et non-klinisk studie af acalabrutinib hos han- og hunrotter blev der ikke observeret nogen bivirkninger på fertilitetsparametre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Calquence påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Under behandling med acalabrutinib er der dog rapporteret tilfælde af træthed og svimmelhed, og patienter, der oplever disse symptomer, skal rådes til ikke at køre bil eller bruge maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Af de 1.040 patienter, der blev behandlet med Calquence som monoterapi, var de mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) af en hvilken som helst grad, som blev rapporteret hos patienter, infektion (66,7 %), hovedpine (37,8 %), diarré (36,7 %), blå mærker (34,1 %), muskuloskeletale smerter (33,1 %), kvalme (21,7 %), træthed (21,3 %), hoste (21 %) og udslæt (20,3 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger ($\geq 5\%$) af Grad ≥ 3 var infektion (17,6 %), leukopeni (14,3 %), neutropeni (14,2 %) og anæmi (7,8 %).

Ud af de 223 patienter, som blev behandlet med Calquence i kombinationsbehandling, var de mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) af en hvilken som helst grad, som blev rapporteret hos patienter, infektion (74 %), muskuloskeletale smerter (44,8 %), diarré (43,9 %), hovedpine (43 %), leukopeni (31,8 %), neutropeni (31,8 %), hoste (30,5 %), træthed (30,5 %), artralgi (26,9 %), kvalme (26,9 %), svimmelhed (23,8 %) og obstipation (20,2 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger ($\geq 5\%$) af Grad ≥ 3 var leukopeni (30 %), neutropeni (30 %), infektion (21,5 %), trombocytopeni (9 %) og anæmi (5,8 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

De følgende bivirkninger blev identificeret i kliniske studier med patienter, som fik Calquence som behandling for hæmatologiske maligniteter. Den mediane varighed af behandling med Calquence på tværs af det samlede datasæt var 26,2 måneder.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til systemorganklasser i MedDRA-konventionen. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed, med de hyppigste bivirkninger først. Derudover defineres den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning således: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 3. Bivirkninger* hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med acalabrutinib som monoterapi (n=1.040)

MedDRA SOC	MedDRA-term	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-Grad $\geq 3^{\dagger}$
	Infektioner i de øvre luftveje	Meget almindelig (22 %)	0,8 %

Infektioner og parasitære sygdomme	Sinuitis	Meget almindelig (10,7 %)	0,3 %
	Pneumoni	Almindelig (8,7 %)	5,1 %
	Urinvejsinfektion	Almindelig (8,5 %)	1,5 %
	Nasopharyngitis	Almindelig (7,4 %)	0 %
	Bronkitis	Almindelig (7,6 %)	0,3 %
	Virale herpesinfektioner [†]	Almindelig (5,9 %)	0,7 %
	Aspergillus-infektioner [†]	Ikke almindelig (0,5 %)	0,4 %
	Hepatitis B-reakivering	Ikke almindelig (0,1 %)	0,1 %
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og popypper)	Anden primær malignitet [†]	Meget almindelig (12,2 %)	4,1 %
	Non-melanom hudmalignitet [†]	Almindelig (6,6 %)	0,5 %
	SPM eksklusive non-melanom hud [†]	Almindelig (6,5 %)	3,8 %
Blod og lymfesystem	Neutropeni [†]	Meget almindelig (15,7 %)	14,2 %
	Anæmi [†]	Meget almindelig (13,8 %)	7,8 %
	Trombocytopeni [†]	Almindelig (8,9 %)	4,8 %
	Lymfocytose	Ikke almindelig (0,3 %)	0,2 %
Metabolisme og ernæring	Tumorlysesyndrom [±]	Ikke almindelig (0,5 %)	0,4 %
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig (37,8 %)	1,1 %
	Svimmelhed	Meget almindelig (13,4 %)	0,2 %
Hjerte	Atrieflimmer/-flagren [†]	Almindelig (4,4 %)	1,3 %
Vaskulære sygdomme	Blå mærker [†]	Meget almindelig (34,1 %)	0 %
	Kontusion	Meget almindelig (21,7 %)	0 %
	Petekkier	Meget almindelig (10,7 %)	0 %
	Ekkymose	Almindelig (6,3 %)	0 %
	Blødning/hæmatom [†]	Meget almindelig (12,6 %)	1,8 %
	Gastrointestinal blødning	Almindelig (2,3 %)	0,6 %
	Intrakraniell blødning	Almindelig (1 %)	0,5 %
	Epistaxis	Almindelig (7 %)	0,3 %
Mave-tarmkanalen	Diarré	Meget almindelig (36,7 %)	2,6 %
	Kvalme	Meget almindelig (21,7 %)	1,2 %
	Obstipation	Meget almindelig (14,5 %)	0,1 %
	Opkastning	Meget almindelig (13,3 %)	0,9 %
	Abdominalmerter [†]	Meget almindelig (12,5 %)	1 %
Hud og subkutane væv	Udslæt [†]	Meget almindelig (20,3 %)	0,6 %

Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter [†]	Meget almindelig (33,1 %)	1,5 %
	Artralgi	Meget almindelig (19,1 %)	0,7 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig (21,3 %)	1,7 %
	Asteni	Almindelig (5,3 %)	0,8 %
Undersøgelser[¶] (Fund baseret på testresultater)	Nedsat hæmoglobin [§]	Meget almindelig (42,6 %)	10,1 %
	Nedsat absolut neutrofil [§]	Meget almindelig (41,8 %)	20,7 %
	Nedsat antal trombocytter [§]	Meget almindelig (31,1 %)	6,9 %

*Ifølge National Cancer Institute Common Terminology Criteria for bivirkninger (NCI CTCAE) version 4.03.

[†]Inkluderer flere bivirkningstermer.

[‡]Et tilfælde af lægemiddelinduceret tumorlysesyndrom blev observeret i acalabrutinib-armen i ASCEND-studiet.

[§]Repræsenterer forekomsten af laboratoriefund, ikke af rapporterede bivirkninger.

[¶]Præsenteret som CTCAE-gradværdier.

Tabel 4. Bivirkninger* hos patienter med hæmatologiske maligniteter behandlet med acalabrutinib i kombinationsbehandling (n=223)

MedDRA SOC	MedDRA-term	Samlet hyppighed (alle CTCAE-grader)	Hyppighed af CTCAE-Grad ≥ 3 [†]
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner i de øvre luftveje	Meget almindelig (31,4 %)	1,8 %
	Sinuitis	Meget almindelig (15,2 %)	0,4 %
	Nasopharyngitis	Meget almindelig (13,5 %)	0,4 %
	Urinvejsinfektion	Meget almindelig (13 %)	0,9 %
	Pneumoni	Meget almindelig (10,8 %)	5,4 %
	Bronkitis	Almindelig (9,9 %)	0 %
	Virale herpesinfektioner [†]	Almindelig (6,7 %)	1,3 %
	Progressiv multifokal leukoencefalopati	Ikke almindelig (0,4 %)	0,4 %
	Hepatitis B-reakivering	Ikke almindelig (0,9 %)	0,1 %
	Aspergillus-infektioner [†]	Meget sjælden (0 %)	0 %
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl, cyster og polypper)	Anden primær malignitet [†]	Meget almindelig (13 %)	4,0 %
	Non-melanom hudmalignitet [†]	Almindelig (7,6 %)	0,4 %
	SPM eksklusive non-melanom hud [†]	Almindelig (6,3 %)	3,6 %
Blod og lymfesystem	Neutropeni [†]	Meget almindelig (31,8 %)	30 %
	Trombocytopeni [†]	Meget almindelig (13,9 %)	9 %
	Anæmi [†]	Meget almindelig (11,7 %)	5,8 %
	Lymfocytose	Ikke almindelig (0,4 %)	0,4 %

Metabolisme og ernæring	Tumorlysesyndrom [±]	Ikke almindelig (1,8 %)	1,3 %
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig (43 %)	0,9 %
	Svimmelhed	Meget almindelig (23,8 %)	0 %
Hjerte	Atrieflimmer/-flagren [†]	Almindelig (3,1 %)	0,9 %
Vaskulære sygdomme	Blå mærker [†]	Meget almindelig (38,6 %)	0 %
	Kontusion	Meget almindelig (27,4 %)	0 %
	Petekkier	Meget almindelig (11,2 %)	0 %
	Ekkymose	Almindelig (3,1 %)	
	Blødning/hæmatom [†]	Meget almindelig (17,5 %)	1,3 %
	Gastrointestinal blødning	Almindelig (3,6 %)	0,9 %
	Intrakraniell blødning	Ikke almindelig (0,9 %)	0 %
	Epistaxis	Almindelig (8,5 %)	0 %
Mave-tarmkanalen	Diarré	Meget almindelig (43,9 %)	4,5 %
	Kvalme	Meget almindelig (26,9 %)	0 %
	Obstipation	Meget almindelig (20,2 %)	0 %
	Opkastning	Meget almindelig (19,3 %)	0,9 %
	Abdominal smerter [†]	Meget almindelig (14,8 %)	1,3 %
Hud og subkutane væv	Udslæt [†]	Meget almindelig (30,9 %)	1,8 %
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter [†]	Meget almindelig (44,8 %)	2,2 %
	Artralgi	Meget almindelig (26,9 %)	1,3 %
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig (30,5 %)	1,8 %
	Asteni	Almindelig (7,6 %)	0,4 %
Undersøgelser[¶] (Fund baseret på testresultater)	Nedsat absolut neutrofil [§]	Meget almindelig (57,4 %)	35 %
	Nedsat antal trombocytter [§]	Meget almindelig (46,2 %)	10,8 %
	Nedsat hæmoglobin [§]	Meget almindelig (43,9 %)	9 %

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

†Inkluderer flere bivirkningstermer.

±Et tilfælde af lægemiddelinduceret tumorlysesyndrom blev observeret i acalabrutinib-armen i ASCEND-studiet.

§Repræsenterer forekomsten af laboratoriefund, ikke af rapporterede bivirkninger.

¶Præsenteret som CTCAE-gradværdier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Seponering og dosisreduktion på grund af bivirkninger

Af de 1.040 patienter, der blev behandlet med Calquence som monoterapi, blev der rapporteret om seponering på grund af bivirkninger hos 9,3 % af patienterne. Størstedelen af bivirkningerne omfattede pneumoni, trombocytopeni og diarré. Dosisreduktion på grund af bivirkninger blev rapporteret hos 4,2 % af patienterne. Størstedelen af disse bivirkninger omfattede hepatitis B-reakivering, sepsis og diarré.

Af de 223 patienter, der blev behandlet med Calquence i kombination, blev der rapporteret om seponering på grund af bivirkninger hos 10,8 % af patienterne. Størstedelen af disse bivirkninger omfattede pneumoni, trombocytopeni og diarré. Der blev rapporteret om dosisreduktion på grund af bivirkninger hos 6,7 % af patienterne. Størstedelen af disse bivirkninger omfattede neutropeni, diarré og opkastning.

Ældre

Af de 1.040 patienter i kliniske studier, der fik Calquence som monoterapi, var 41 % mellem 65 år og 75 år og 22 % var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhed eller effekt mellem patienter ≥ 65 år og yngre.

Af de 223 patienter i kliniske studier med Calquence i kombinationsbehandling med obinutuzumab var 47 % ældre end 65 år og yngre end 75 år, og 26 % var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i sikkerhed eller effekt mellem patienter ≥ 65 år og yngre.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling af overdosering af acalabrutinib, og symptomer på overdosering er ikke blevet påvist. I tilfælde af overdosering skal patienter overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger og passende symptomatisk behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere,
ATC-kode: L01EL02.

Virkningsmekanisme

Acalabrutinib er en selektiv inhibitor af Bruton tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyle af B-celle-antigenreceptoren (BCR) og cytokinreceptorveje. I B-celler resulterer BTK-signaler i B-celleoverlevelse og -proliferation og er påkrævet til cellulær adhæsion, transport og kemotaksi.

Acalabrutinib og dets aktive metabolit, ACP-5862, danner en kovalent binding med en cystein i det BTK-aktive sted, hvilket fører til irreversibel inaktivering af BTK med minimale ikke-målrettede interaktioner.

Farmakodynamisk virkning

Hos patienter med B-cellemaligniteter, der fik doser med acalabrutinib 100 mg to gange dagligt, opretholdtes median steady-state af BTK-okkupation på ≥ 95 % i perifert blod over 12 timer, hvilket resulterede i inaktivering af BTK i hele det anbefalede doseringsinterval.

Hjerteelektrofysiologi

Effekten af acalabrutinib på QTc-intervallet blev evalueret hos 46 raske mandlige og kvindelige frivillige i et grundigt randomiseret, dobbeltblindt QT-studie med placebo og positive kontroller. Ved en supraterapeutisk dosis, 4 gange den maksimale anbefalede dosis, forlængede Calquence ikke QT/QTc-intervallet i noget klinisk relevant omfang (f.eks. ikke større end eller lig med 10 ms) (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.3).

Klinisk virkning og sikkerhed

Patienter med tidligere ubehandlet CLL

Sikkerheden og effekten af Calquence i tidligere ubehandlet CLL blev evalueret i et randomiseret, multicenter, åben fase 3-studie (ELEVATE-TN) med 535 patienter. Patienterne fik Calquence plus obinutuzumab, Calquence som monoterapi eller obinutuzumab plus chlorambucil. Patienter på 65 år eller ældre eller mellem 18 og 65 år med allerede eksisterende medicinske tilstande blev inkluderet i ELEVATE-TN; 27,9 % af patienterne havde en CrCl på <60 ml/min. Af de patienter, der var <65 år, havde 16,1 % en median CIRS-G-score på 8. I studiet var det tilladt for patienterne at få antitrombotiske lægemidler. Patienter, der krævede antikoagulationsbehandling med warfarin eller ækvivalente vitamin K-antagonister, blev udelukket.

Patienterne blev randomiseret i et forhold på 1:1:1 i 3 arme til at modtage

- Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G): Calquence 100 mg blev givet to gange dagligt fra cyklus 1 dag 1 indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Obinutuzumab blev administreret startende på cyklus 2 dag 1 i højst 6 behandlingscyklusser. Obinutuzumab 1.000 mg blev givet på dag 1 og 2 (100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2), 8 og 15 i cyklus 2 efterfulgt af 1.000 mg på dag 1 i cyklus 3 op til 7. Hver cyklus var på 28 dage.
- Monoterapi med Calquence: Calquence 100 mg blev administreret to gange dagligt, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
- Obinutuzumab plus chlorambucil (GClb): Obinutuzumab og chlorambucil blev administreret i højst 6 behandlingscyklusser. Obinutuzumab 1.000 mg blev administreret på dag 1 og 2 (100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2), 8 og 15 i cyklus 1 efterfulgt af 1.000 mg på dag 1 i cyklus 2 op til 6. Chlorambucil 0,5 mg/kg blev administreret på dag 1 og 15 i cyklus 1 op til 6. Hver cyklus var på 28 dage.

Patienterne blev stratificeret efter 17p-deletionsmutationsstatus (tilstedeværelse *versus* fravær), ECOG-funktionsstatus (0 eller 1 *versus* 2) og geografisk region (Nordamerika og Vesteuropa *versus* Andet). Efter bekræftet sygdomsprogression skiftede 45 patienter randomiseret til GClb-armen over til Calquence som monoterapi. Tabel 5 opsummerer *baseline* demografi og sygdomskaraktistika for studiepopulationen.

Tabel 5. *Baseline*-patientegenskaber hos (ELEVATE-TN) patienter med tidligere ubehandlet CLL

Karakteristika	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence monoterapi N=179	Obinutuzumab plus chlorambucil N=177
Alder, år; median (interval)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Mænd; %	62	62	59,9
Kaukasier; %	91,6	95	93,2
ECOG-funktionsstatus 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Mediantid fra diagnose (måneder)	30,5	24,4	30,7
Omfattende sygdom med lymfeknuder ≥ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Cytogenetik/FISH-kategori; %			

17p-deletion	9,5	8,9	9
11q-deletion	17,3	17,3	18,6
TP53-mutation	11,7	10,6	11,9
Ikke-muteret IGHV	57,5	66,5	65,5
Kompleks karyotype (≥ 3 abnormaliteter)	16,2	17,3	18,1
Rai-stadie; %			
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 endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) af Calquence+G-arm *versus* GClb-arm som vurderet af en uafhængig evalueringskomité (IRC) i henhold til International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008-kriterier med inkorporering af afklaringen til behandlingsrelateret lymfocytose (Cheson 2012). Med en median opfølgningstid på 28,3 måneder indikerede PFS ved IRC en 90% statistisk signifikant reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død for tidligere ubehandlede CLL-patienter i Calquence+G-armen sammenlignet med GClb-armen. Effektræsultater er præsenteret i tabel 6. Kaplan-Meier-kurverne for PFS er vist i figur 1.

Tabel 6. Effektræsultater ifølge IRC-evaluering hos (ELEVATE-TN) patienter med CLL

	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence som monoterapi N=179	Obinutuzumab plus chlorambucil N=177
Progressionsfri overlevelse*			
Antal hændelser (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Dødsfald (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Median (95 % CI), måneder	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR [†] (95 % CI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-værdi	< 0,0001	< 0,0001	-
24 måneders estimat, % (95 % CI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Samlet overlevelse^a			
Dødsfald (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Hazard Ratio (95 % CI) [†]	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Bedste samlede responsrate* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95 % CI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-værdi	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

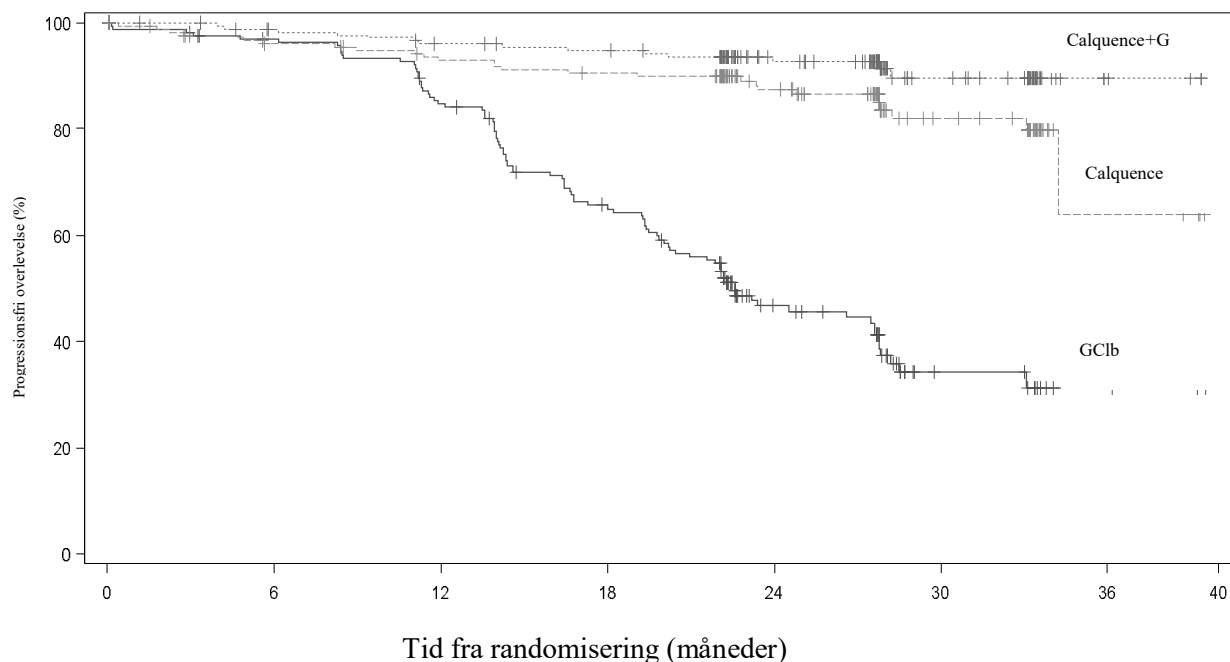
CI=konfidensinterval; HR=hazard ratio; NR=ikke opnået; CR=komplet respons; CRi=komplet respons med ufuldstændig forbedring af blodtælling; nPR= delvist nodulært respons; PR= delvist respons

*Ifølge IRC-evaluering

[†]Baseret på stratificeret Cox-Proportional-Hazards model

^a Median OS ikke opnået for begge arme.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for IRC-vurderet PFS hos (ELEVATE-TN) patienter med CLL (ITT-population)



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

PFS-resultater for Calquence med eller uden obinutuzumab var konsistente på tværs af undergrupper, herunder højrisikofaktorer. I højrisiko-CLL-populationen (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation eller ikke-muteret IGHV) var PFS HR'er for Calquence med eller uden obinutuzumab *versus* obinutuzumab plus chlorambucil henholdsvis 0,08 [95 % CI (0,04, 0,15)] og 0,13 [95 % CI (0,08, 0,21)].

Tabel 7. Undergruppeanalyse af PFS (Studie ELEVATE-TN)

	Calquence som monoterapi			Calquence+G		
	N	Hazard Ratio	95 % CI	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle forsøgs-personer	179	0,20	(0,13, 0,30)	179	0,10	(0,06, 0,17)
Del 17P						
Ja	19	0,20	(0,06, 0,64)	21	0,13	(0,04, 0,46)
Nej	160	0,20	(0,12, 0,31)	158	0,09	(0,05, 0,17)
TP53-mutation						
Ja	19	0,15	(0,05, 0,46)	21	0,04	(0,01, 0,22)
Nej	160	0,20	(0,12, 0,32)	158	0,11	(0,06, 0,20)
Del 17P og/eller TP53-mutation						

Ja	23	0,23	(0,09, 0,61)	25	0,10	(0,03, 0,34)
Nej	156	0,19	(0,11, 0,31)	154	0,10	(0,05, 0,18)
IGHV- mutation						
Muteret	58	0,69	(0,31, 1,56)	74	0,15	(0,04, 0,52)
Ikke muteret	119	0,11	(0,07, 0,19)	103	0,08	(0,04, 0,16)
Del 11q						
Ja	31	0,07	(0,02, 0,22)	31	0,09	(0,03, 0,26)
Nej	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)
Nej	117	0,27	(0,16, 0,46)	126	0,11	(0,05, 0,21)

Patienter med CLL, der har modtaget mindst en tidligere behandling

Sikkerheden og virkningen af Calquence i tilbagefald eller refraktær CLL blev evalueret i et randomiseret, multicenter, åbent fase 3-studie (ASCEND) med 310 patienter, der modtog mindst en forudgående behandling, dog ikke BCL-2-inhibitorer eller B-celle-receptorinhibitorer. Patienterne modtog Calquence som monoterapi eller investigators valg af enten idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab. I studiet var det tilladt for patienterne at modtage antitrombotiske lægemidler. Patienter, der havde brug for antikoagulationsbehandling med warfarin eller ækvivalente vitamin K-antagonister, blev udelukket.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten:

- Calquence 100 mg to gange dagligt, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, eller
- Investigators valg:
 - Idelalisib 150 mg to gange dagligt, i kombination med rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i den første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² i.v. hver 2. uge med 4 doser, og derpå hver 4. uge med 3 doser med i alt 8 infusioner.
 - Bendamustin 70 mg/m² (dag 1 og 2 i hver 28-dages cyklus) i kombination med rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) på dag 1 i hver 28-dages cyklus i op til 6 cyklusser

Patienterne blev stratificeret ved 17p-deletionsmutationsstatus (tilstedeværelse *versus* fravær), ECOG-funktionsstatus (0 eller 1 *versus* 2) og antal tidligere behandlinger (1 til 3 *versus* ≥ 4). Efter bekræftet sygdomsprogression blev 35 patienter, der var randomiseret efter investigators valg til enten idelalisib plus rituximab eller bendamustin plus rituximab, skiftet over til Calquence. Tabel 8 opsummerer *baseline* demografien og sygdomskaraktistika for studiepopulationen.

Tabel 8. *Baseline* patientkarakteristika hos (ASCEND) patienter med CLL

Karakteristika	Calquence monoterapi N=155	Investigators valg af idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Alder, år; median (interval)	68 (32-89)	67 (34-90)
Mænd; %	69,7	64,5
Kaukasier; %	93,5	91,0
ECOG-funktionsstatus; %		

0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Mediantid fra diagnose (måneder)	85,3	79,0
Omfattende sygdom med lymfeknuder ≥ 5 cm; %	49,0	48,4
Median antal af tidligere CLL-behandlinger (interval)	1 (1-8)	2 (1-10)
Antal af tidligere CLL-behandlinger; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Cytogenetik/FISH-kategori; %		
17p-deletion	18,1	13,5
11q-deletion	25,2	28,4
TP53-mutation	25,2	21,9
Ikke-muteret IGHV	76,1	80,6
Kompleks karyotype (≥ 3 abnormaliteter)	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 endepunkt var PFS som vurderet ved IRC IWCLL 2008-kriterier med inkorporering af afklaringen til behandlingsrelateret lymfocytose (Cheson 2012). Med en median opfølgning på 16,1 måneder indikerede PFS en 69 % statistisk signifikant reduktion i risikoen for død eller progression for patienter i Calquence-armen. Effektræsultater er præsenteret i tabel 9. Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 2.

Tabel 9. Effektræsultater ifølge IRC-evaluering hos (ASCEND) patienter med CLL

	Calquence monoterapi N=155	Investigators valg af idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Progressionsfri overlevelse*		
Antal hændelser (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Dødsfald (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Median (95 % CI), måneder	NR	16,5 (14,0, 17,1)
HR [†] (95 % CI)	0,31 (0,20, 0,49)	
P-værdi	< 0,0001	
15 måneders estimat, % (95 % CI)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Samlet overlevelse^a		
Dødsfald (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Hazard Ratio (95 % CI) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Bedste samlede responsrate* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % CI)	126 (81,3) (74,4, 86,6)	117 (75,5) (68,1, 81,6)
P-værdi	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)

Varighed af respons (DoR)		
Median (95 % CI), måneder	NR	13.6 (11.9, NR)

CI=konfidensinterval; HR=hazard ratio; NR=ikke opnået; CR=komplet respons; CRi= komplet respons med ufuldstændig forbedring af blodtælling; nPR= lymfeknuder, delvist respons; PR=delvist respons; PD=progressiv sygdom
 *Ifølge IRC-evaluering
^a Median OS ikke opnået for begge arme. P<0,6089 for OS.
 **CRi og nPR har værdier af 0.
 †Baseret på stratificeret Cox-Proportional-Hazards model

Med langtidsdata var medianopfølgningstiden 22,1 måneder for Calquence og 21,9 måneder for IR/BR. Median PFS blev ikke nået i Calquence og var 16,8 måneder i IR/BR. Hazard ratio for INV-vurderet PFS for Calquence sammenlignet med IR/BR var 0,27 [95% CI, 0,18 til 0,40], hvilket repræsenterede en 73 % reduktion i risikoen for død eller progression for patienter i Calquence-armen. Effektræsultater ifølge investigators vurderinger (INV) er vist i tabel 10.

Tabel 10. Effektræsultater af langtidsopfølgning pr. INV-vurdering hos (ASCEND) patienter med CLL

	Calquence monoterapi N=155	Investigators valg af idelalisib + rituximab eller bendamustin + rituximab N=155
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Dødsfald (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Median (95 % CI), måneder	NR	16.8 (14.1, 22.4)
HR [†] (95 % CI)	0,27 (0,18, 0,40)	
21 måneders estimat, % (95 % CI)	79,1 (71,5 , 84,8)	45,3 (36,9, 53, 4)
Samlet overlevelse^a		
Dødsfald (%)	21 (13.5)	26 (16.8)
Hazard Ratio (95 % CI) [†]	0.78 (0.44, 1.40)	-
Bedste samlede responsrate[*] (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95 % CI)	124 (80) (73, 85,5)	130 (83,9) (77,3, 88,8)
P-værdi	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Varighed af respons (DoR)		
Median (95 % CI), måneder	NR	18 (11,9, 19,8)

CI=konfidensinterval; HR=hazard ratio; NR=ikke opnået; CR=komplet respons; CRi= komplet respons med ufuldstændig forbedring af blodtælling; nPR= lymfeknuder, delvist respons; PR=delvist respons;

PD=progressiv sygdom

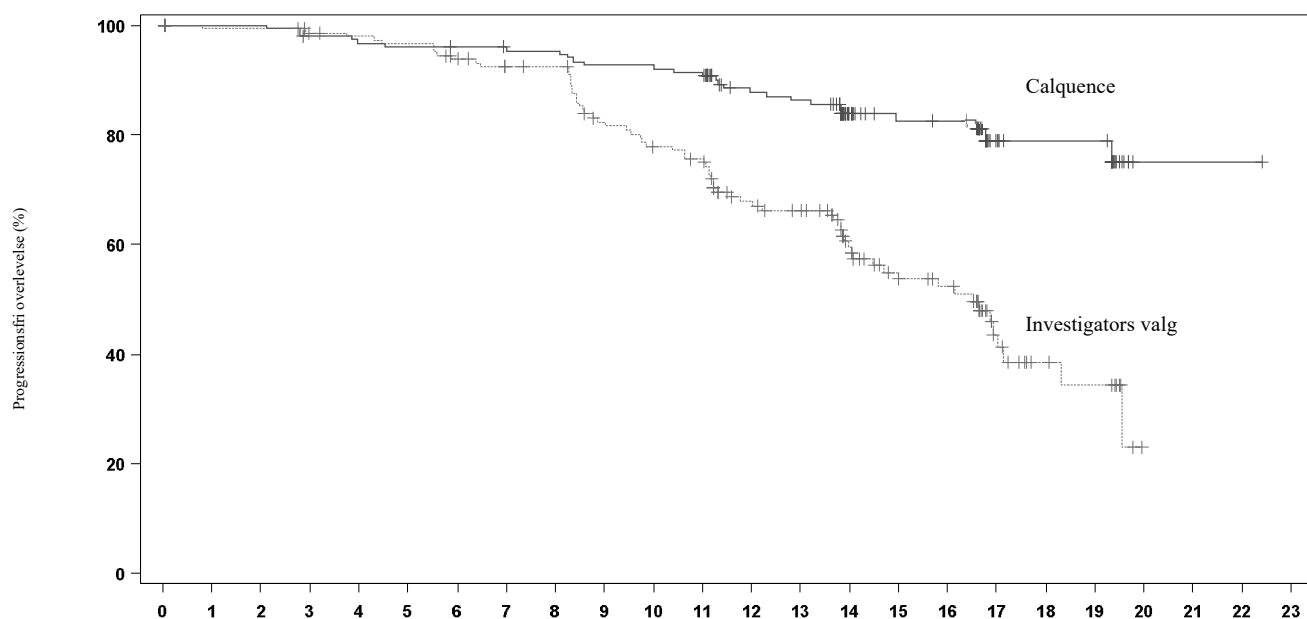
*Ifølge INV-evaluering

^a Median OS ikke opnået for begge arme P<0,4094 for OS.

**CRi og nPR har værdier af 2 og 5.

†Baseret på stratificeret Cox-Proportional-Hazards model

Figur 2. Kaplan-Meier kurve af IRC-evalueret PFS hos (ASCEND) patienter med CLL (ITT-population)



Tid fra randomisering (måneder)

Antal patienter 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
Investigators valg	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

PFS-resultater for Calquence var konsistente på tværs af undergrupperne, inklusive faktorer med høj risiko. I højrisiko-CLL-populationen (17p-deletion, 11q-deletion, TP53-mutation og ikke-muteret IGHV) var PFS HR 0,25 [95 % CI (0,16, 0,38)].

Tabel 11. Undergruppeanalyse af PFS (Studie ASCEND)

	Calquence monoterapi		
	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle forsøgspersoner	155	0,27	(0,18, 0,40)
Del 17P			
Ja	28	0,18	(0,07, 0,43)
Nej	127	0,30	(0,19, 0,47)
TP53-mutation			
Ja	39	0,17	(0,08, 0,37)
Nej	113	0,33	(0,21, 0,52)
Del 17P eller TP53-mutation + Censureret			
Nej	45	0,16	(0,08, 0,34)
	108	0,34	(0,22, 0,55)
IGHV-mutation			
Muteret	33	0,30	(0,12, 0,76)
Ikke muteret	118	0,28	(0,18, 0,43)
Del 11q			
Ja	39	0,35	(0,16, 0,75)
Nej	116	0,26	(0,16, 0,41)
Kompleks karyotype			
Ja	50	0,28	(0,15, 0,53)
Nej	97	0,25	(0,15, 0,44)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Calquence i alle undergrupper af den pædiatriske population ved CLL (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) af acalabrutinib og dets aktive metabolit, ACP-5862, blev undersøgt hos raske forsøgspersoner og hos patienter med B-cellemaligniteter. Acalabrutinib udviser dosisproportionalitet, og både acalabrutinib og ACP-5862 udviser næsten lineær PK over et dosisinterval fra 75 til 250 mg. Populations-PK-modellering antyder, at PK for acalabrutinib og ACP-5862 ikke adskiller sig signifikant hos patienter med forskellige B-cellemaligniteter. Ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt hos patienter med B-cellemaligniteter (inklusive CLL) var det geometriske gennemsnitlige daglige steady state areal under plasmakoncentrationskurven over tid (AUC_{24h}) og maksimal plasmakoncentration (C_{max}) for acalabrutinib 1679 ng•t/ml og 438 ng/ml og for ACP-5862 henholdsvis 4166 ng•t/ml og 446 ng/ml.

Absorption

Tiden til maksimale plasmakoncentrationer (T_{max}) var 0,5-1,5 timer for acalabrutinib og 1,0 time for ACP-5862. Den absolutte biotilgængelighed af Calquence var 25 %.

Effekten af mad på acalabrutinib

Hos raske raske frivillige påvirkede administration af en enkelt dosis på 75 mg acalabrutinib med et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold (ca. 918 kalorier, 59 gram kulhydrat, 59 gram fedt og 39 gram protein) ikke det gennemsnitlige AUC sammenlignet med dosering under fastende betingelser. Det resulterende i, at C_{max} faldt med 69 %, og T_{max} blev forsinket 1-2 timer.

Fordeling

Reversibel binding til humant plasmaprotein var 99,4 % for acalabrutinib og 98,8 % for ACP-5862. Det gennemsnitlige blod-til-plasma-forhold *in vitro* var 0,8 for acalabrutinib og 0,7 for ACP-5862. Det gennemsnitlige steady-state fordelingsvolumen (V_{ss}) var ca. 34 l for acalabrutinib.

Biotransformation/metabolisme

In vitro metaboliseres acalabrutinib overvejende af CYP3A-enzymet og i mindre grad ved glutathion-konjugering og amidhydrolyse. ACP-5862 blev identificeret som den vigtigste metabolit i plasma, der yderligere blev metaboliseret primært ved CYP3A-medieret oxidation med en geometrisk middeleksponering (AUC), der var ca. 2 til 3 gange højere end eksponeringen af acalabrutinib. ACP-5862 er ca. 50 % mindre potent end acalabrutinib med hensyn til BTK-inhibering.

In vitro studier indikerer, at acalabrutinib ikke inhiberer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 eller UGT2B7 ved klinisk relevante koncentrationer, og det er usandsynligt, at det påvirker clearance af substrater til disse CYP'er.

In vitro studier indikerer, at ACP-5862 ikke inhiberer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5, UGT1A1 eller UGT2B7 ved klinisk relevante koncentrationer, og det er usandsynligt, at det påvirker clearance af substrater til disse CYP'er.

Interaktioner med transportproteiner

In vitro studier indikerer, at acalabrutinib og ACP-5862 er P-gp- og BCRP-substrater. Det er imidlertid usandsynligt, at samtidig administration med BCRP-inhibitorer vil resultere i klinisk relevante lægemiddelinteraktioner. Samtidig administration af en OATP1B1/1B3-inhibitor (600 mg rifampin, enkeltdosis) resulterede i en stigning i acalabrutinib C_{max} og AUC på henholdsvis 1,2 gange og 1,4 gange (N=24, raske forsøgspersoner), hvilket ikke er klinisk relevant.

Acalabrutinib og ACP-5862 inhiberer ikke P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 og MATE2-K i klinisk relevante koncentrationer. Acalabrutinib kan inhibere BCRP i tarmsystemet, mens ACP-5862 kan inhibere MATE1 ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5). Acalabrutinib inhiberer ikke MATE1, mens ACP-5862 ikke inhiberer BCRP ved klinisk relevante koncentrationer.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis på 100 mg acalabrutinib var den terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) af acalabrutinib 1 til 2 timer. $t_{1/2}$ af den aktive metabolit, ACP-5862, var ca. 7 timer.

Den gennemsnitlige tilsyneladende orale clearance (CL/F) var 134 l/time for acalabrutinib og 22 l/time for ACP-5862 hos patienter med B-cellemalignitet.

Efter administration af en enkelt 100 mg radioaktivt mærket [^{14}C] acalabrutinib-dosis hos raske forsøgspersoner, blev 84 % af dosis udskilt i fæces, 12 % af dosis blev udskilt i urinen, og mindre end 2 % af dosis blev udskilt som uændret acalabrutinib.

Særlige populationer

Baseret på PK populationsanalyse havde alder (> 18 år), køn, race (kaukasisk, afroamerikansk) og kropsvægt ikke klinisk betydningsfulde virkninger på PK for acalabrutinib og dets aktive metabolit, ACP-5862.

Pædiatrisk population

Der blev ikke udført farmakokinetiske studier med Calquence hos patienter under 18 år.

Nedsat nyrefunktion

Acalabrutinib gennemgår minimal renal elimination. Der er ikke udført nogen farmakokinetisk undersøgelse hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Baseret på PK populationsanalyse blev der ikke observeret nogen klinisk relevant PK-forskel hos 408 forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (eGFR mellem 60 og 89 ml/min/1,73 m² som estimeret af MDRD), 109 forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR mellem 30 og 59 ml/min/1,73 m²) i forhold til 192 forsøgspersoner med normal nyrefunktion (eGFR større end eller lig med 90 ml/min/1,73 m²). Farmakokinetikken for acalabrutinib er ikke klarlagt hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (eGFR mindre end 29 ml/min/1,73 m²) eller nedsat nyrefunktion, der kræver dialyse. Patienter med kreatininniveauer, der var større end 2,5 gange det institutionelle ULN, blev ikke inkluderet i de kliniske studier (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Acalabrutinib metaboliseres i leveren. I dedikerede studier af patienter med nedsat leverfunktion, der blev sammenlignet med raske frivillige med normal leverfunktion (n=6), blev eksponering for acalabrutinib (AUC) øget med 1,9 gange, 1,5 gange og 5,3 gange hos personer med let (n=6) (Child-Pugh A), moderat (n=6) (Child-Pugh B) og henholdsvis alvorlig (n=8) (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion. Raske frivillige i gruppen med moderat nedsat leverfunktion blev imidlertid ikke signifikant påvirket i markører relevante for lægemidlets elimineringskapacitet, så effekten af moderat nedsat leverfunktion blev sandsynligvis undervurderet i dette studie. Baseret på en PK populationsanalyse blev der ikke observeret nogen klinisk relevant forskel mellem raske frivillige med let (n=79)

eller moderat (n=6) nedsat leverfunktion (total bilirubin mellem 1,5 til 3 gange ULN og alle ASAT-værdier) i forhold til individer med normal (n=613) leverfunktion (total bilirubin og ASAT inden for ULN) (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Der er ikke udført nogen karcinogenicitetsundersøgelser med acalabrutinib.

Genotoksicitet/mutagenicitet/fototoksicitet

Acalabrutinib var ikke mutagent i en bakteriel tilbagemutationstest, i en *in vitro* kromosomafvigelsestest eller i en *in vivo* mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

På baggrund af *in vitro* fototoksicitetsanalyser med en 3T3-cellelinje anses acalabrutinib for at have en lav risiko for fototoksicitet hos mennesker.

Toksicitet ved gentagen dosering

Hos rotter blev der observeret mikroskopiske fund af minimal til mild sværhedsgrad i pankreas (blødning/pigment/inflammation/fibrose i de Langerhanske øer) ved alle dosisniveauer. Fund, angivet som ikke-bivirkninger, med minimal til let sværhedsgrad i nyrene (tubulær basofili, tubulær regenerering og inflammation) blev observeret i studier af op til 6 måneders varighed med et "No Observed Adverse Effect level" (NOAEL) på 30 mg/kg/dag hos rotter. Den gennemsnitlige eksponering (AUC) ved NOAEL hos han- og hunrotter svarer til henholdsvis 0,6 gange og 1 gang den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt. Det laveste observerede bivirkningsniveau (LOAEL), hvor reversible nyre- (moderat tubulær degeneration) og leverfund (individuel hepatocytnekrose) blev observeret i det kroniske rottestudie var 100 mg/kg/dag og gav en eksponeringsmargin, der var 4,2 gange større end klinisk eksponering ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt. I studier af 9 måneders varighed hos hunde var NOAEL 10 mg/kg/dag, svarende til en eksponering på 3 gange det kliniske AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Minimal tubulær degeneration i nyrene, let reduktion af vægt af milten og forbigående minimal til let reduktion af rød blodlegememasse og stigninger i ALAT og ALP blev observeret ved 30 mg/kg/dag (9 gange det kliniske AUC) hos hunde. Der blev udelukkende observeret kardiell toksicitet hos rotter (myokardieblødning, inflammation, nekrose) og hunde (perivaskulær/vaskulær inflammation) hos dyr, der døde under studier ved doser over den maksimalt tolererede dosis (MTD). Eksponeringen hos rotter og hunde med hjertefund var mindst 6,8 gange og 25 gange det kliniske AUC. Reversibilitet for hjertefundene kunne ikke vurderes, da disse fund kun blev observeret i doser over MTD.

Reproduktiv toksicitet

Der blev ikke observeret nogen virkning på fertilitet hos han- eller hunrotter ved eksponering 10 eller 9 gange det kliniske AUC ved den anbefalede dosis.

Der blev ikke observeret nogen indvirkning på embryoføtal udvikling og overlevelse hos drægtige rotter ved eksponering på ca. 9 gange AUC hos patienter ved den anbefalede dosis på 100 mg to gange dagligt. I to reproduktive studier af rotter blev dystoci (langvarig/vanskelig fødsel) observeret ved eksponering > 2,3 gange den kliniske eksponering ved 100 mg to gange dagligt. Tilstedeværelsen af acalabrutinib og dets aktive metabolit blev bekræftet i føtal rotteplasma. Acalabrutinib og dets aktive metabolit var til stede i mælk fra diegivende rotter.

I et embryoføtalstudie hos drægtige kaniner blev der observeret nedsat føtal legemsvægt og forsinket ossificering ved eksponeringsniveauer, der frembragte maternal toksicitet, som var 2,4 gange større end det humane AUC i den anbefalede dosis.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloid vandfri silica
Delvist pregelatineret majsstivelse
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstivelsesglycolat

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Indigocarmin (E132)

Prægeblæk

Shellac
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblister med sol/månesymboler indeholdende 6 eller 8 hårde kapsler. Karton med 56 eller 60 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1479/001

EU/1/20/1479/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05 november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Calquence 100 mg hårde kapsler
acalabrutinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg acalabrutinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
56 hårde kapsler
60 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Synkes hele.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE 151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

calquence

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CALQUENCE 100 mg kapsler
acalabrutinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Sol/måne symbol

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Calquence 100 mg hårde kapsler acalabrutinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Calquence
3. Sådan skal du tage Calquence
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Calquence

Calquence er et lægemiddel til behandling af kræft.

- Calquence indeholder det aktive stof acalabrutinib.
- Det hører til en gruppe lægemidler, som kaldes Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmere.

Hvad bruges Calquence til

Calquence bruges til behandling af voksne med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

CLL er en kræftform i de hvide blodlegemer, som kaldes B-lymfocytter (eller B-celler). Disse celler er en del af immunsystemet (kroppens forsvar).

Hvordan virker Calquence

Calquence virker ved at blokere BTK, som er et protein i kroppen, der hjælper disse kræftceller med at vokse og overleve. Ved at blokere BTK, hjælper Calquence med at dræbe og kan nedsætte antallet af kræftceller, hvilket kan få sygdommen til at udvikle sig langsommere.

Er du i tvivl om, hvordan Calquence virker, eller hvorfor lægen har ordineret dette lægemiddel, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Calquence

Tag ikke Calquence

- hvis du er allergisk over for acalabrutinib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før du tager Calquence.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Calquence, hvis du:

- nogensinde har haft usædvanlige blå mærker eller blødning, eller hvis du får medicin, der øger risikoen for blødning (se afsnit 4, "Bivirkninger").
- har en infektion (se afsnit 4, "Bivirkninger").
- for nylig har gennemgået en operation eller skal til det. Din læge vil muligvis stoppe behandlingen med Calquence inden eller efter en medicinsk behandling, operation eller en tandbehandling.
- nogensinde har haft hepatitis B (en leverinfektion) – dette skyldes, at Calquence kan få hepatitis B til at blive aktiv igen, og så vil din læge skulle kigge efter tegn på, om denne infektion kommer tilbage (se afsnit 4, "Bivirkninger").
- har eller nogensinde har haft uregelmæssige hjerteslag (se afsnit 4, "Bivirkninger").

Tal med din læge, hvis du udvikler en ny læsion eller nogen som helst ændring i udseendet af områder af din hud, da du har en høj risiko for at udvikle hudkræft, se afsnit 4. Beskyt dig mod solen og foretag regelmæssige undersøgelser af din hud.

Din læge vil kontrollere mængden af dine blodlegemer efter behov under behandlingen.

Børn og unge

Giv ikke denne medicin til børn eller unge under 18 år. Dette skyldes, at det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Calquence

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, især hvis du tager noget af følgende:

- antibiotika mod bakterieinfektioner – såsom clarithromycin
- medicin mod svampeinfektioner – såsom posaconazol, itraconazol, voriconazol
- ketoconazol – en medicin til Cushings syndrom (en sygdom, hvor kroppen producerer for meget af hormonet cortisol)
- medicin mod hiv-infektioner – såsom indinavir og ritonavir
- medicin mod hepatitis C – såsom telaprevir
- rifampicin – et antibiotikum mod bakterieinfektioner (tuberkulose)
- medicin mod migræne – ergotamin
- medicin mod lavt natriumindhold i blodet - conivaptan
- medicin mod højt blodsukker – metformin
- medicin mod afstødning af organer – ciclosporin
- medicin mod kramper (anfald) eller epilepsi – såsom carbamazepin, phenytoin
- pimozid – medicin, der bruges mod Tourette (en tilstand, der medfører ukontrollerede bevægelser og udbrud af ord og lyde)
- perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel mod depression
- theofyllin – et lægemiddel, der bruges mod hvæsende vejrtrækning, kortåndethed og trykken for brystet
- mavesyrereducerende lægemidler:
 - medicin mod for meget mavesyre – såsom calciumcarbonat
 - Tag Calquence 2 timer før eller 2 timer efter, du har taget disse lægemidler
 - histamin-2-receptorblokkere – såsom ranitidin eller famotidin
 - Tag Calquence 2 timer før eller 10 timer efter, du har taget disse lægemidler
 - protonpumpehæmmere – såsom omeprazol
 - Undgå at tage disse lægemidler, mens du tager Calquence

- methotrexat – et lægemiddel mod sygdomme såsom reumatoid arthritis, psoriasis og ulcerativ colitis, som skyldes, at immunsystemet ikke virker korrekt.
 - Dette lægemiddel bør tages mindst 6 timer før eller efter Calquence.

Medicin, der øger risikoen for blødning

Calquence kan få dig til lettere at bløde. Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, som kan øge risikoen for blødning:

- medicin, der forhindrer blodet i at størkne (trombocythæmmer), såsom acetylsalicylsyre og clopidogrel.
- blodfortyndende medicin (antikoagulantia) såsom warfarin eller enoxaparin.

Graviditet

Tal med lægen, før du tager Calquence, hvis du er gravid, har mistanke om, du er gravid eller planlægger at blive gravid. Dette skyldes, at Calquence kan skade dit ufødte barn.

Amning

Du må ikke amme under behandling med Calquence og i 2 dage efter din sidste dosis Calquence. Det vides ikke, om Calquence passerer over i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Calquence påvirker sandsynligvis ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Men hvis du føler dig svimmel, svag eller træt, mens du tager Calquence, må du ikke køre bil eller bruge maskiner.

Calquence indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Calquence

Calquence vil kun blive ordineret til dig af en læge med erfaring i brug af medicin mod kræft. Tag altid Calquence nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvor meget skal du tage

- Den sædvanlige dosis er én kapsel (100 mg) to gange om dagen. Tag doserne med cirka 12 timers mellemrum.

Hvordan skal du tage lægemidlet

- Synk kapslen hel med vand, på omtrent samme tidspunkt hver dag.
- Du må ikke tygge, opløse eller åbne kapslerne, da dette kan påvirke, hvor hurtigt medicinen kommer ind i din krop.
- Du kan tage Calquence med eller uden mad.
- Du kan kontrollere, hvornår du sidst tog en Calquence kapsel ved at se på blisterpakningen. Billederne på blisterpakningerne vil hjælpe dig med at tage din dosis på det rigtige tidspunkt – solen til din morgendosis og månen til din aftendosis.

Hvis du har taget for meget Calquence

Hvis du er kommet til at tage mere Calquence end du skulle, skal du kontakte en læge eller straks tage til det nærmeste hospital. Tag kapslerne og denne indlægsseddel med dig.

Hvis du har glemt at tage Calquence

- Hvis der er gået mindre end 3 timer siden det sædvanlige tidspunkt for din dosis, skal du tage den glemte dosis med det samme. Tag den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt.

- Hvis der er gået mere end 3 timer siden det sædvanlige tidspunkt for din dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Mulige Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Calquence og kontakt en læge eller tag straks til den nærmeste skadestue, hvis du får nogen af følgende symptomer:

- Blødning. Symptomerne kan være sort afføring eller afføring med blod, lyserød eller brun urin, næseblod, blå mærker, uventet blødning, opkastning eller ophostning af blod, svimmelhed, svaghed, forvirring.
- Infektioner. Symptomerne kan være feber, kulderystelser, svaghed, forvirring, hoste, åndenød [Lungebetændelse, en **meget almindelig bivirkning** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) eller Aspergillus-infektioner, en **ikke almindelig bivirkning** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)].

Almindelige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hurtig hjerterytme, oversprungne hjerteslag, svag eller ujævn puls, svimmelhed, en følelse af mæthed, ubehag i brystet eller åndenød (tegn på hjerterytme-problemer, også kendt som atrieflimmer og atrieflagren).

Ikke almindelige alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, forvirring, åndenød, krampeanfald, uregelmæssig puls, mørk eller uklarer urin, usædvanlig træthed eller smerter i muskler eller led. Dette kan være symptomer på tumorlysesyndrom (TLS) – en tilstand, der skyldes den hurtige nedbrydning af kræftceller.

Andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- muskel- eller ledsmerter
- hovedpine
- udslæt
- en følelse af træthed, svaghed eller mangel på energi
- kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse (sjælden eller hård afføring), diarré (hyppig eller løs afføring)
- nedsat antal røde blodlegemer, nedsat antal neutrofiler (en type hvide blodlegemer) eller nedsat antal celler, der hjælper blodet med at størkne (blodplader)
- svimmelhed
- hovedpine, trykken for øjnene, næsen eller området ved kinderne (sinuitis)
- ondt i halsen og løbende næse (nasofaryngitis)
- infektion i de øvre luftveje
- urinvejsinfektion (smerte eller brændende fornemmelse ved vandladning)
- nye kræftformer, herunder hudkræft, kan forekomme under behandling med Calquence (se afsnit 2 "Det skal du vide, før du begynder at tage Calquence")

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- bronkitis (som ikke umiddelbart kræver behandling)
- herpes

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hukommelsestab, problemer med at tænke, vanskeligheder ved at gå eller synstab – det kan være tegn på en alvorlig hjerneinfektion (progressiv multifokal leukoencefalopati eller PML)
- feber, kulderystelser, svaghed, forvirring, kvalme og gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot) – dette kan være tegn på, at hepatitis B (en infektion i leveren) er blevet aktiv igen.
- lymfocytose (en forhøjet mængde lymfocytter, en type hvide blodlegemer, i blodet).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterfolien og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Calquence indeholder:

- Aktivt stof: acalabrutinib. Hver hård kapsel indeholder 100 mg acalabrutinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapselindhold: mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloid vandfri silica, delvist pregelatineret majsstivelse, magnesiumstearat (E470b) og natriumstivelsesglykolat (se afsnit 2 "Calquence indeholder natrium").
 - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), indigocarmin (E132).
 - Prægeblæk: shellac, sort jernoxid (E172), propylenglycol (E1520), ammoniumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Calquence er en hård gelatinekapsel med en gul underdel, blå overdel, 20 mm hård kapsel, markeret med "ACA 100 mg" i sort blæk.

Calquence leveres i aluminiumsblister indeholdende enten 6 eller 8 hårde kapsler. Hver karton indeholder enten 56 eller 60 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB

Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

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
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
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 9801 1

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>