

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Calquence 100 mg kemény kapszula

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

100 mg akalabrutinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Kemény kapszula (kapszula).

Sárga kapszulatest, kék kapszulakupak, 1-es méretű (20 mm-es) kapszula, fekete tintával írt „ACA 100 mg” jelzéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Calquence monoterápiában vagy obinutuzumabbal kombinálva a korábban nem kezelt krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) kezelésére javallott felnőtt betegeknél.

A Calquence monoterápiában olyan, krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

#### Adagolás

A javasolt dózis naponta kétszer 100 mg akalabrutinib (ami 200 mg-os napi összdózisnak felel meg). Az obinutuzumab javasolt adagolási információjáért olvassa el az obinutuzumab alkalmazási előírását.

A dózisintervallum megközelítőleg 12 óra.

A Calquence-kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni.

#### Dózismódosítás

#### *Mellékhatások*

A Calquence  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatások esetén javasolt dózismódosításait az 1. táblázat mutatja be.

**1. táblázat Javasolt dózismódosítások mellékhatások esetén\***

Mellékhatás	Mellékhatás megjelenése	Dózismódosítás (Kezdő dózis = 100 mg, megközelítőleg 12 óránként)
3. fokozatú thrombocytopenia vérzéssel 4. fokozatú thrombocytopenia vagy 7 napnál hosszabb ideig tartó, 4. fokozatú neutropenia  3. vagy magasabb fokozatú, nem haematologiai toxicitások	Első és második	A Calquence alkalmazását fel kell függeszteni. Amint a toxicitás 1. fokozatúra vagy a kiindulási szintűre csökkent, a Calquence-et újra lehet kezdeni, megközelítőleg 12 óránként adott 100 mg-os adagban.
	Harmadik	A Calquence alkalmazását fel kell függeszteni. Amint a toxicitás 1. fokozatúra vagy a kiindulási szintűre csökkent, a Calquence-et újra lehet kezdeni, csökkentett gyakorisággal, naponta egyszer 100 mg-mal.
	Negyedik	A Calquence alkalmazását abba kell hagyni.

\*A mellékhatásokat a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE - a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai) 4.03 verziója alapján osztályozták.

*Kölcsönhatások*

A Calquence alkalmazását CYP3A-inhibitorokkal vagy -induktorokkal és gyomorsavcsökkentő szerekkel együtt a 2. táblázat mutatja be (lásd 4.5 pont).

**2. táblázat Alkalmazás CYP3A-inhibitorokkal vagy -induktorokkal és gyomorsavcsökkentő gyógyszerekkel**

	Egyidejűleg alkalmazott készítmény	A Calquence javasolt alkalmazása
<b>CYP3A-inhibitorok</b>	Erős CYP3A-inhibitorok	Az egyidejű alkalmazás kerülendő.  Ha ezeket az inhibitorokat rövid ideig fogják alkalmazni (például egy fertőzés ellen legfeljebb 7 napig), a Calquence alkalmazását fel kell függeszteni.
	Közepesen erős CYP3A-inhibitorok	A dózis módosítása nem szükséges. Közepesen erős CYP3A-inhibitorok adása esetén a betegnél szorosan monitorozni kell a mellékhatásokat.
	Enyhe CYP3A-inhibitorok	A dózis módosítása nem szükséges.
<b>CYP3A-induktorok</b>	Erős CYP3A-induktorok	Az egyidejű alkalmazás kerülendő.
<b>Gyomorsavcsökkentő</b>	Protonpumpa-inhibitorok	Az egyidejű alkalmazás kerülendő.
	H2-receptor antagonisták	A Calquence-et a H2-receptor antagonistá bevétele előtt 2 órával (vagy utána 10 órával) kell bevenni.

<b>gyógyszerek</b>	Antacidák	A gyógyszerek bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie.
--------------------	-----------	--

### Kihagyott adag

Ha több mint 3 órán át elfelejt bevenni egy adagot, a beteget arra kell utasítani, hogy a következő adagot annak szokásos, tervezett idejében vegye be. A kihagyott adag pótlására nem szabad kétszeres Calquence adagot bevenni.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Idős ( $\geq 65$  éves) betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegekkel specifikus klinikai vizsgálatokat nem végeztek. A Calquence-szel végzett klinikai vizsgálatokban kezeltek enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a kreatinin-clearance nagyobb, mint 30 ml/perc) a dózis módosítása nem szükséges. A hidratáltságot fenn kell tartani, és a szérum kreatininszintet rendszeres időközönként ellenőrizni kell. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a kreatinin-clearance  $< 30$  ml/perc) csak akkor szabad Calquence-et adni, ha az előny meghaladja a kockázatot, és ezeknél a betegeknél gondosan monitorozni kell a toxicitás tüneteit. Súlyosan vesekárosodott vagy dializált betegekre vonatkozóan nincsenek adatok (lásd 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A-, Child–Pugh B stádium vagy az összbilirubinszint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa közé esik, és az SGOT bármennyi lehet) a dózis módosítása nem javasolt. Ugyanakkor közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan monitorozni kell a toxicitás tüneteit. A Calquence alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium vagy az összbilirubinszint a normálérték felső határának több mint 3-szorosa, és az SGOT bármennyi lehet) nem javasolt (lásd 5.2 pont).

#### *Súlyos szívbetegség*

A súlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegeket kizárták a Calquence-szel végzett klinikai vizsgálatokból.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Calquence biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A Calquence szájon át történő alkalmazásra való. A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni, mindennap megközelítőleg ugyanabban az időben, étellel vagy anélkül (lásd 4.5 pont). A kapszulákat nem szabad szétrágni, feloldani vagy felnyitni, mert ez befolyásolhatja a gyógyszer felszívódását a szervezetbe.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Vérzés

A haematologiai malignitások miatt Calquence monoterápiával vagy obinutuzumabbal kombinációban kezelt betegeknél major vérzéses események, köztük központi idegrendszeri és gastrointestinalis vérzés fordult elő, melyek közül néhány végzetes kimenetelű volt. Ezek az események egyaránt előfordultak thrombocytopeniás és nem thrombocytopeniás betegeknél is. Összességében a vérzéses események kevésbé súlyos események voltak, beleértve a véraláfutást és a petechiákat is (lásd 4.8 pont).

A vérzéses események mechanizmusa nem teljesen ismert.

Az antithromboticus gyógyszereket kapó betegeknél emelkedett lehet a vérzés kockázata. Az antithromboticus gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, és amikor egyidejű alkalmazásuk orvosiilag szükséges, a vérzésre utaló tünetek kiegészítő monitorozása mérlegelendő. A warfarin és egyéb K-vitamin antagonisták nem adhatók együtt a Calquence-szel.

A Calquence műtét előtti és utáni alkalmazásának legalább 3 napig történő, átmeneti felfüggesztése mérlegelendő.

#### Fertőzések

A haematologiai malignitások miatt Calquence monoterápiával és obinutuzumabbal kombinációban kezelt betegeknél súlyos fertőzések (bakteriális, vírusos és mycoticus) fordultak elő, köztük végzetes kimenetelűek is. Ezek a fertőzések túlnyomórészt 3. vagy 4. fokozatú neutropenia nélkül fordultak elő; neutropeniás fertőzés az összes beteg 1,9%-ánál jelentkezett. Előfordultak hepatitisz B vírus (HBV) és herpes zoster vírus (HZV) reaktiválódás miatti fertőzések, aspergillosis, valamint progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) (lásd 4.8 pont).

#### *Virális reaktiválódás*

A Calquence-et kapó betegeknél a hepatitis B virális reaktiválódás eseteiről számoltak be. A Calquence-kezelés elkezdése előtt a hepatitis B vírus (HBV) státuszt meg kell állapítani. Ha a betegeknél pozitív a hepatitis B szerológia, akkor a kezelés elkezdése előtt a májbetegségekben jártas szakemberrel kell konzultálni, a betegeket a hepatitis B reaktiválódás megelőzése érdekében monitorozni kell, és a helyi szakmai standardokat követve kell kezelni.

A Calquence alkalmazása után beszámoltak korábbi vagy egyidejű immunosuppresszív kezeléssel összefüggésben progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) esetekről, köztük végzetes kimenetelűekről is. Az orvosoknak a differenciáldiagnózis során mérlegelniük kell a PML-t az olyan betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy magatartásbeli jelek vagy tünetek jelentkeznek. Progresszív multifokális leukoencephalopathia gyanúja esetén megfelelő diagnosztikus vizsgálatokat kell végezni, és a PML kizárásáig a Calquence-kezelést fel kell függeszteni. Bármilyen kétség esetén neurológushoz történő utalás és a PML megfelelő diagnosztikus vizsgálatait, köztük lehetőség szerint kontrasztanyaggal végzett MRI-vizsgálat, a cerebrospinalis folyadék JC vírus DNS tesztje és ismételt ideggyógyászati konzílium mérlegelendő.

Az opportunista fertőzések fokozott kockázatának kitett betegeknél a kezelési standard szerinti profilaxis mérlegelendő. A betegeknél monitorozni kell a fertőzés okozta jeleket és tüneteket, és azokat szakmailag megfelelő módon kezelni kell.

### Cytopeniák

A haematologiai malignitásokban szenvedő, Calquence monoterápiával és obinutuzumabbal kombinációban kezelt betegeknél a kezelés következtében sürgős ellátást igénylő 3. vagy 4. fokozatú cytopeniák, köztük neutropenia, anaemia és thrombocytopenia fordult elő. A teljes vérkép orvosilag indikált monitorozása szükséges (lásd 4.8 pont).

### Második primer malignitások

A haematologiai malignitásokban szenvedő, Calquence monoterápiával és obinutuzumabbal kombinációban kezelt betegeknél második primer malignitások, köztük cutan és nem cutan carcinomák fordultak elő. Bőrrákokról gyakran számoltak be. A betegeknél monitorozni kell a bőrrákok megjelenését, és javasolni kell nekik a napfény-expozíció elleni védelmet (lásd 4.8 pont).

### Pitvarfibrilláció

A haematologiai malignitásokban szenvedő, Calquence monoterápiával és obinutuzumabbal kombinációban kezelt betegeknél pitvarfibrilláció/pitvari flutter fordult elő. A pitvarfibrilláció és a pitvari flutter tüneteinek (pl. palpitatio, szédülés, ájulás, mellkasi fájdalom, dyspnoe) monitorozása, orvosilag indokolt esetben EKG elvégzése szükséges (lásd 4.5 és 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél a Calquence-kezelés alatt alakul ki pitvarfibrilláció, a thromboemboliás kórkép kockázatának alapos értékelése szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél magas a thromboemboliás kórkép kockázata, antikoagulánsokkal végzett, szorosan kontrollált kezelést, valamint a Calquence helyett egyéb választható terápiás lehetőségeket kell mérlegelni.

### Egyéb gyógyszerek

Az erős CYP3A-inhibitorok és a Calquence egyidejű alkalmazása emelkedett akalabrutinib-expozícióhoz és ennek következtében a toxicitás magasabb kockázatához vezethet. Ezzel szemben a CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása csökkent akalabrutinib expozícióhoz és ennek következtében a hatástalanság kockázatához vezethet. Az erős CYP3A-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell. Ha ezeket az inhibitorokat rövid ideig fogják alkalmazni (például egy fertőzés ellen legfeljebb 7 napig), a Calquence-kezelést fel kell függeszteni. Ha egy közepesen erős CYP3A-inhibitor kerül alkalmazásra, akkor a betegeknél szorosan monitorozni kell a toxicitás tüneteit (lásd 4.2 és 4.5 pont). Az erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazást kerülni kell a hatástalanság kockázata miatt.

### A Calquence nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

Az akalabrutinibot és az aktív metabolitját elsősorban a citokróm P450 3A4 enzim (CYP3A4) metabolizálja, és mindkét anyag P-gp- és BCRP- (breast cancer resistance protein – emlőrák rezisztencia protein) szubsztrát.

## Hatóanyagok, melyek növelhetik az akalabrutinib plazmakoncentrációját

### *CYP3A-/P-gp-inhibitorok*

Erős CYP3A-/P-gp-inhibitor (200 mg itraconazol, naponta egyszer 5 napig) egyidejű alkalmazása egészséges vizsgálati alanyoknál (N=17) 3,9-szeresére növelte az akalabrutinib  $c_{\max}$ -ot és 5,0-szörösére az AUC-t.

Az erős CYP3A-/P-gp-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás kerülendő. Ha az erős CYP3A-/P-gp-inhibitor (például ketokonazol, konivaptán, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, pozakonazol, vorikonazol) alkalmazása rövid ideig tart, fel kell függeszteni a Calquence-kezelést (lásd 4.2 pont).

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok (400 mg flukonazol egyszeri adagként vagy 200 mg izavukonazol ismételt adagként 5 napon keresztül) egyidejű alkalmazása egészséges vizsgálati alanyoknál az akalabrutinib  $c_{\max}$  és AUC-értékét 1,4–2-szeresére növelte, míg az ACP-5862 aktív metabolit  $c_{\max}$  és AUC-értékét 0,65–0,88-szorosára csökkentette az akalabrutinib önmagában történő alkalmazásával összehasonlítva. Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal történő együttes alkalmazáskor dózismódosítás nem szükséges. A betegeket szorosan obszerválni kell a mellékhatások mielőbbi felismerése érdekében (lásd 4.2 pont).

## Hatóanyagok, melyek csökkenthetik az akalabrutinib plazmakoncentrációját

### *CYP3A-induktorok*

Erős CYP3A-induktor (600 mg rifampicin, naponta egyszer, 9 napig) egyidejű alkalmazása egészséges vizsgálati alanyoknál (N=24) 68%-kal csökkentette az akalabrutinib  $c_{\max}$ -ot és 77%-kal az AUC-t.

A CYP3A-aktivitás erős induktoraival (például fenitoin, rifampicin, karbamazepin) történő egyidejű alkalmazás kerülendő. A közönséges orbáncfűvel történő egyidejű kezelés kerülendő, mert előre nem látható módon csökkentheti az akalabrutinib plazmakoncentrációját.

### *Gyomorsavcsökkentő gyógyszerek*

A pH emelkedésével az akalabrutinib oldhatósága csökken. Az akalabrutinib egy antacidummal (1 g kalcium-karbonát) történő egyidejű alkalmazása egészséges vizsgálati alanyoknál 53%-kal csökkentette az akalabrutinib AUC-t. Egy protonpumpa-inhibitorral (40 mg omeprazol, 5 napig) történő egyidejű alkalmazása 43%-kal csökkentette az akalabrutinib AUC-t.

Ha a savcsökkentő gyógyszerrel végzett kezelésre szükség van, antacidum (például kalcium-karbonát) vagy H<sub>2</sub>-receptor antagonist (például ranitidin vagy famotidin) alkalmazása mérlegelendő. Antacidummal történő együttes alkalmazás esetén a gyógyszerek bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie (lásd 4.2 pont). H<sub>2</sub>-receptor antagonist alkalmazása esetén a Calquence-et a H<sub>2</sub>-receptor antagonist bevétele előtt 2 órával (vagy utána 10 órával) kell bevenni. A protonpumpa-inhibitorok hosszan tartó hatása miatt előfordulhat, hogy a protonpumpa-inhibitor adagolásának időbeli elkülönítése nem szünteti meg a Calquence-szel történő kölcsönhatást, ezért az együttes alkalmazást kerülni kell (lásd 4.2 pont).

## Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját megváltoztathatja a Calquence

### *CYP3A-szubsztrátok*

*In vitro* adatok alapján nem zárható ki, hogy az akalabrutinib intestinalisan a CYP3A4 inhibitora, és fokozhatja a bélben a CYP3A metabolizmusra érzékeny CYP3A4-szubsztrátok expozícióját. Körültekintően kell eljárni, amennyiben az akalabrutinibet szűk terápiás tartományú CYP3A4-szubsztrátokkal *per os* adják együtt (pl. ciklosporin, ergotamin, pimozyd).

### *Az akalabrutinib CYP1A2-szubsztrátokra gyakorolt hatása*

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy az akalabrutinib indukálja a CYP1A2-t. Az akalabrutinib CYP1A2-szubsztrátokkal (például teofillin, koffein) történő egyidejű alkalmazása csökkentheti azok expozícióját.

### *Az akalabrutinibnak és aktív metabolitjának, az ACP-5862-nek a gyógyszertranszport rendszerekre gyakorolt hatásai*

Az akalabrutinib az intestinalis BCRP gátlásával növelheti az egyidejűleg alkalmazott BCRP-szubsztrátok (például metotrexát) expozícióját (lásd 5.2 pont). A tápcsatornában kialakuló potenciális kölcsönhatás minimálisra történő csökkentése érdekében a szűk terápiás tartományú, szájon át adott BCRP-szubsztrátokat, mint például a metotrexátot legalább 6 órával az akalabrutinib előtt vagy után kell bevenni.

Az ACP-5862 a MATE1 (multidrug- és toxin-extrúziós transzporter-1) gátlásával növelheti az egyidejűleg alkalmazott MATE1-szubsztrátok (például metformin) expozícióját (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg szedik a MATE1-től függő eloszlású gyógyszereket (például metformin), a Calquence-kezelés ideje alatt monitorozni kell az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer emelkedett expozíciójának eredményeként megváltozott tolerabilitásra utaló jeleket.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek azt kell javasolni, hogy kerüljék a teherbe esést, amíg Calquence-et kapnak.

### Terhesség

A Calquence terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatkísérletekben észlelt eltérések alapján a magzatot veszélyeztetheti a terhesség alatti akalabrutinib-expozíció. Patkányoknál dystociát (nehéz vagy elhúzódó szülést) figyeltek meg, illetve vemhes nyulaknál történt alkalmazás csökkent magzati növekedéssel társult (lásd 5.3 pont).

A Calquence terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve, ha az anya klinikai állapota akalabrutinibbel történő kezelést igényel.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az akalabrutinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Nincsenek adatok az akalabrutinib szoptatott gyermekekre vagy az anyatejtermelésre gyakorolt hatásairól. Szoptató patkányoknál az akalabrutinib és annak aktív metabolitja jelen volt az anyatejben. Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a



kockázatot nem lehet kizárni. A szoptató anyáknak azt kell javasolni, hogy ne szoptassanak a Calquence-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után még 2 napig.

### Termékenység

A Calquence humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs adat. Egy, az akalabrutinibbal hím és nőstény patkányokkal végzett, nem klinikai vizsgálatban nem észleltek a fertilitási paraméterekre gyakorolt mellékhatásokat (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Calquence nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor az akalabrutinibbel végzett kezelés alatt fáradtságról és szédülésről számoltak be, és azoknak a betegeknek, akik ezeket a tüneteket észlelik, azt kell tanácsolni, hogy addig ne vezessenek gépjárművet, vagy ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek nem múlnak el.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az 1040, Calquence monoterápiával kezelt betegnél a leggyakrabban jelentett ( $\geq 20\%$ ) bármilyen fokozatú mellékhatás a fertőzés (66,7%), a fejfájás (37,8%), a hasmenés (36,7%), a véraláfutás (34,1%), a musculoskeletális fájdalom (33,1%), a hányinger (21,7%), a fáradtság (21,3%), a köhögés (21%) és a bőrkiütés (20,3%) volt. A leggyakrabban jelentett ( $\geq 5\%$ ),  $\geq 3$  fokozatú mellékhatás a fertőzés (17,6%), leukopenia (14,3%), a neutropenia (14,2%) és az anaemia (7,8%) volt.

A 223, Calquence kombinációs kezelést kapó betegnél a leggyakrabban jelentett ( $\geq 20\%$ ) bármilyen fokozatú mellékhatás a fertőzés (74%), a musculoskeletális fájdalom (44,8%), a hasmenés (43,9%), a fejfájás (43%), a leukopenia (31,8%), a neutropenia (31,8%), a köhögés (30,5%), a fáradtság (30,5%), az ízületi fájdalom (26,9%), a hányinger (26,9%), a szédülés (23,8%) és a székrekedés (20,2%) volt. A leggyakrabban jelentett ( $\geq 5\%$ ),  $\geq 3$  fokozatú mellékhatás a leukopenia (30%), a neutropenia (30%), a fertőzés (21,5%), a thrombocytopenia (9%) és az anaemia (5,8%) volt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A haematologiai malignitások kezelésére Calquence-et kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az alábbi, gyógyszer okozta mellékhatásokat azonosították. A Calquence-kezelés medián időtartama az összesített adatállományban 26,2 hónap volt.

A gyógyszer okozta mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Emellett minden egyes gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória meghatározása az alábbi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

#### **3. táblázat Gyógyszer okozta mellékhatások\* a haematologiai malignitások miatt akalabrutinib monoterápiával kezelt betegeknél (n=1040)**

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Teljes gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	≥ 3. fokozatú CTCAE gyakorisága <sup>†</sup>
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori (22%)	0,8%
	Sinusitis	Nagyon gyakori (10,7%)	0,3%
	Pneumonia	Gyakori (8,7%)	5,1%
	Húgyúti fertőzés	Gyakori (8,5%)	1,5%
	Nasopharyngitis	Gyakori (7,4%)	0%
	Bronchitis	Gyakori (7,6%)	0,3%
	Herpes simplex fertőzés <sup>†</sup>	Gyakori (5,9%)	0,7%
	Aspergillus fertőzések <sup>†</sup>	Nem gyakori (0,5%)	0,4%
	Hepatitis B reaktiválódás	Nem gyakori (0,1%)	0,1%
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	Második primer malignitások <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (12,2%)	4,1%
	Nem melanoma jellegű bőrrák <sup>†</sup>	Gyakori (6,6%)	0,5%
	Második primer malignitás, kivéve a nem melanoma bőrrákot <sup>†</sup>	Gyakori (6,5%)	3,8%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (15,7%)	14,2%
	Anaemia <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (13,8%)	7,8%
	Thrombocytopenia <sup>†</sup>	Gyakori (8,9%)	4,8%
	Lymphocytosis	Nem gyakori (0,3%)	0,2%
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Tumor lysis szindróma <sup>±</sup>	Nem gyakori (0,5%)	0,4%
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori (37,8%)	1,1%
	Szédülés	Nagyon gyakori (13,4%)	0,2%
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrilláció/pitvari flutter <sup>†</sup>	Gyakori (4,4%)	1,3%
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Véraláfutás <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (34,1%)	0%
	Contusio	Nagyon gyakori (21,7%)	0%
	Petechiák	Nagyon gyakori (10,7%)	0%
	Ecchymosisok	Gyakori (6,3%)	0%
	Vérzés/haematoma <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (12,6%)	1,8%
Gastrointestinalis vérzés	Gyakori (2,3%)	0,6%	
Intracraniális vérzés	Gyakori (1%)	0,5%	
Epistaxis	Gyakori (7%)	0,3%	

<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Hasmenés	Nagyon gyakori (36,7%)	2,6%
	Hányinger	Nagyon gyakori (21,7%)	1,2%
	Székrekedés	Nagyon gyakori (14,5%)	0,1%
	Hányás	Nagyon gyakori (13,3%)	0,9%
	Hasi fájdalom <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (12,5%)	1%
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Bőrkiütés <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (20,3%)	0,6%
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Musculoskeletalis fájdalom <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (33,1%)	1,5%
	Arthralgia	Nagyon gyakori (19,1%)	0,7%
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Fáradtság	Nagyon gyakori (21,3%)	1,7%
	Gyengeség	Gyakori (5,3%)	0,8%
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b> (az eredmények a vizsgálati eredményeken alapulnak)	Csökkent haemoglobinszint <sup>§</sup>	Nagyon gyakori (42,6%)	10,1%
	Csökkent abszolút neutrophilszám <sup>§</sup>	Nagyon gyakori (41,8%)	20,7%
	Csökkent thrombocytaszám <sup>§</sup>	Nagyon gyakori (31,1%)	6,9%

\* A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai, NCI CTCAE), 4.03 verzió szerint.

<sup>†</sup> Beleértve többféle, gyógyszer okozta mellékhatás szakkifejezést is.

<sup>±</sup> Az ASCEND vizsgálatban egy esetben figyeltek meg gyógyszer indukálta tumor lysis szindrómát az akalabrutinib karon.

<sup>§</sup>A laboratóriumi eltérések, és nem a mellékhatások előfordulása.

¶ CTCAE fokozatonként bemutatva.

#### 4. táblázat Gyógyszer okozta mellékhatások\* a haematologiai malignitások miatt akalabrutinib kombinációs terápiával kezelt betegeknél (n=223)

MedDRA szervrendszeri kategória	MedDRA kifejezés	Teljes gyakoriság (minden CTCAE fokozat)	≥ 3. fokozatú CTCAE gyakorisága <sup>†</sup>
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori (31,4%)	1,8%
	Sinusitis	Nagyon gyakori (15,2%)	0,4%
	Nasopharyngitis	Nagyon gyakori (13,5%)	0,4%

	Húgyúti fertőzés	Nagyon gyakori (13%)	0,9%
	Pneumonia	Nagyon gyakori (10,8%)	5,4%
	Bronchitis	Gyakori (9,9%)	0%
	Herpes simplex fertőzés <sup>†</sup>	Gyakori (6,7%)	1,3%
	Progresszív multifokális leukoencephalopathia	Nem gyakori (0,4%)	0,4%
	Hepatitis B reaktiválódás	Nem gyakori (0,9%)	0,1%
	Aspergillus fertőzések <sup>†</sup>	Nagyon ritka (0%)	0%
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</b>	Második primer malignitások <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (13%)	4,0%
	Nem melanoma jellegű bőrrák <sup>†</sup>	Gyakori (7,6%)	0,4%
	Második primer malignitás, kivéve a nem melanoma bőrrákot <sup>†</sup>	Gyakori (6,3%)	3,6%
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Neutropenia <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (31,8%)	30%
	Thrombocytopenia <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (13,9%)	9%
	Anaemia <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (11,7%)	5,8%
	Lymphocytosis	Nem gyakori (0,4%)	0,4%
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	Tumor lysis szindróma <sup>±</sup>	Nem gyakori (1,8%)	1,3%
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	Fejfájás	Nagyon gyakori (43%)	0,9%
	Szédülés	Nagyon gyakori (23,8%)	0%
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	Pitvarfibrilláció/pitvari flutter <sup>†</sup>	Gyakori (3,1%)	0,9%
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	Véraláfutás <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (38,6%)	0%
	Contusio	Nagyon gyakori (27,4%)	0%
	Petechiák	Nagyon gyakori (11,2%)	0%
	Echymosisok	Gyakori (3,1%)	0%
	Vérzés/haematoma <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (17,5%)	1,3%
	Gastrointestinalis vérzés	Gyakori (3,6%)	0,9%
	Intracraniális vérzés	Nem gyakori (0,9%)	0%
	Epistaxis	Gyakori (8,5%)	0%
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Hasmenés	Nagyon gyakori (43,9%)	4,5%
	Hányinger	Nagyon gyakori (26,9%)	0%
	Székrekedés	Nagyon gyakori (20,2%)	0%

	Hányás	Nagyon gyakori (19,3%)	0,9%
	Hasi fájdalom <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (14,8%)	1,3%
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Bőrkiütés <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (30,9%)	1,8%
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Musculoskeletalis fájdalom <sup>†</sup>	Nagyon gyakori (44,8%)	2,2%
	Arthralgia	Nagyon gyakori (26,9%)	1,3%
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	Fáradtság	Nagyon gyakori (30,5%)	1,8%
	Gyengeség	Gyakori (7,6%)	0,4%
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b> (az eredmények a vizsgálati eredményeken alapulnak)	Csökkent abszolút neutrophilszám <sup>§</sup>	Nagyon gyakori (57,4%)	35%
	Csökkent thrombocytaszám <sup>§</sup>	Nagyon gyakori (46,2%)	10,8%
	Csökkent haemoglobinszint <sup>§</sup>	Nagyon gyakori (43,9%)	9%

\* A National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai, NCI CTCAE), 4.03 verzió szerint.

<sup>†</sup> Beleértve többféle, gyógyszer okozta mellékhatás szakkifejezést is.

± Az ASCEND vizsgálatban egy esetben figyeltek meg gyógyszer indukálta tumor lysiszindrómát az akalabrutinib karon.

<sup>§</sup>A laboratóriumi eltérések, és nem a mellékhatások előfordulása.

<sup>¶</sup> CTCAE fokozatonként bemutatva.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *A kezelés abbahagyása és dóziscsökkentés mellékhatások miatt*

A Calquence monoterápiával kezelt 1040 beteg közül a kezelés mellékhatás miatti abbahagyásáról a betegek 9,3%-ánál számoltak be. Ezen főbb mellékhatások közé tartozott a pneumonia, thrombocytopenia és a hasmenés. Mellékhatás miatti dóziscsökkentésről a betegek 4,2%-ánál számoltak be. Ilyen főbb mellékhatások voltak a hepatitis B reaktiválódás, szepszis és a hasmenés.

A Calquence kombinációs terápiával kezelt 223 beteg közül a kezelés mellékhatás miatti abbahagyásáról a betegek 10,8%-ánál számoltak be. Ezen főbb mellékhatások közé tartozott a pneumonia, thrombocytopenia és a hasmenés. Mellékhatás miatti dóziscsökkentésről a betegek 6,7%-ánál számoltak be. Ilyen főbb mellékhatások voltak a neutropenia, hasmenés és a hányás.

#### *Idősek*

A klinikai vizsgálatokban Calquence monoterápiával kezelt 1040 beteg közül 41% volt 65 évesnél idősebb és 75 évesnél fiatalabb, és 22% volt 75 éves vagy idősebb. A biztonságosságban vagy a hatásosságban nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a 65 évesnél idősebb és a fiatalabb betegek között.

A klinikai vizsgálatokban Calquence és obinutuzumab kombinációs terápiával kezelt 223 beteg közül 47% volt 65 évesnél idősebb és 75 évesnél fiatalabb, és 26% volt 75 éves vagy idősebb. A biztonságosságban vagy a hatásosságban nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a 65 évesnél idősebb és a fiatalabb betegek között.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Az akalabrutinib túladagolásnak nincs specifikus kezelése, és a túladagolás tüneteit nem állapították meg. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jelet és tünetet szorosan monitorozni kell, és megfelelő tüneti kezelést kell elkezdeni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01EL02.

#### Hatásmechanizmus

Az akalabrutinib a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) egy szelektív inhibitora. A BTK jelátviteli molekulája a B-sejt antigén receptornak (BCR), valamint a cytokin-receptor útvonalnak. A B-sejtekben a Bruton-féle tirozin-kináz szignalizációja a B-sejtek túlélését és proliferációját eredményezi, és szükséges a cellularis adhaesióhoz, a sejtek mozgásához és a chemotaxisához.

Az akalabrutinib és aktív metabolitja, az ACP-5862 kovalens kötést képez a Bruton-féle tirozin-kináz aktív centrumában lévő cisztein gyökkel, ami a BTK irreverzibilis inaktíválódásához vezet, minimális célponton kívüli interakcióval.

#### Farmakodinámiás hatások

A B-sejtes malignitásokban szenvedő betegeknél napi kétszeri, 100 mg-os akalabrutinib adagolás mellett a Bruton-féle tirozin-kináz medián lekötöttsége dinamikus egyensúlyi állapotban a perifériás vérben  $\geq 95\%$ -os volt, és 12 órán keresztül fennmaradt, ami az adagolási intervallum teljes ideje alatt a BTK inaktíválódását eredményezi.

#### Cardialis elektrofiziológia

Az akalabrutinibnak a QTc-távolságra gyakorolt hatását 46 egészséges, férfi és nő vizsgálati alanynál placebóval és pozitív kontrollokkal értékelték egy randomizált, kettős vak, részletes QT-vizsgálatban. A szupraterápiás dózis, a maximális javasolt dózis 4-szerese mellett a Calquence nem nyújtotta meg klinikailag jelentős mértékben a QT/QTc-távolságot (például legfeljebb 10 ms-al) (lásd 4.4, 4.8 és 5.3 pont).

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

### *Korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegek*

A Calquence korábban nem kezelt CLL-ben mutatott biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálatban (ELEVATE-TN) értékelték, 535 betegnél. A betegek Calquence-et plusz obinutuzumabot, Calquence monoterápiát vagy obinutuzumabot plusz klórambucilt kaptak. A vizsgálatba 65 éves vagy idősebb betegeket vagy 18 és 65 év közötti, kísérőbetegségekben szenvedő betegeket vontak be. A betegek 27,9%-ánál a kreatinin-clearance < 60 ml/perc volt. A < 65 éves betegek 16,1%-ánál volt a medián CIRS-G-pontszám 8. A vizsgálatban megengedett volt, hogy a betegek antithromboticus szereket kapjanak. Azokat a betegeket, akiknél az antikoaguláláshoz warfarinra vagy azzal ekvivalens K-vitamin antagonistákra volt szükség, kizárták a vizsgálatból.

A betegeket három karon 1:1:1 arányban randomizálták a következő kezelésekre:

- Calquence plusz obinutuzumab (Calquence+G): a 100 mg Calquence-et naponta kétszer adták, az 1. ciklus 1. napján kezdve, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. Az obinutuzumabot a 2. ciklus 1. napján kezdve adták, maximum 6 terápiás cikluson keresztül. 1000 mg obinutuzumabot adtak a 2. ciklus 1. és a 2. napján (100 mg az 1. nap és 900 mg a 2. nap), valamint a 8. és 15. napján, amit 1000 mg követett a 3. ciklus 1. napjától legfeljebb a 7. ciklus 1. napjáig. Minden egyes ciklus 28 napos volt.
- Calquence monoterápia: a 100 mg Calquence-et naponta kétszer adták a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig.
- Obinutuzumab plusz klórambucil (GClb): az obinutuzumabot és a klórambucilt maximum 6 terápiás cikluson keresztül adták. 1000 mg obinutuzumabot adtak az 1. ciklus 1. és a 2. napján (100 mg az 1. nap és 900 mg a 2. nap), valamint a 8. és 15. napján, amit 1000 mg követett a 2. ciklus 1. napjától legfeljebb a 6. ciklus 1. napjáig. 0,5 mg/ttkg klórambucilt adtak az 1. ciklus 1. és 15. napján, legfeljebb a 6. ciklusig. Minden egyes ciklus 28 napos volt.

A betegeket a 17p deléciós mutációs státusz (jelen van vagy hiányzik), az ECOG teljesítmény státusz (0 vagy 1, illetve 2) és a földrajzi régió (Észak-Amerika és Nyugat-Európa, illetve egyéb) szerint stratifikálták. A betegség igazolt progressziója után 45, a GClb-karra randomizált beteg tért át Calquence monoterápiára. Az 5. táblázat a vizsgálati populáció demográfiai jellemzőit és jellemző tulajdonságait foglalja össze a vizsgálat megkezdésekor.

### **5. táblázat A korábban nem kezelt CLL-ben szenvedő betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor (ELEVATE-TN)**

<b>Jellemző tulajdonságok</b>	<b>Calquence plusz obinutuzumab N=179</b>	<b>Calquence monoterápia N=179</b>	<b>Obinutuzumab plusz klórambucil N=177</b>
Életkor, év; medián (tartomány)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Férfiak, %	62	62	59,9
Fehér bőrűek, %	91,6	95	93,2
ECOG teljesítmény státusz 0-1; %	94,4	92,2	94,4
A diagnózis óta eltelt medián időtartam (hónap)	30,5	24,4	30,7
Nagyméretű betegség, ≥ 5 cm-es nyirokcsomókkal; %	25,7	38	31,1
Citogenetikai tulajdonságok/FISH kategória; % 17p delécio	9,5	8,9	9

11q deléción	17,3	17,3	18,6
TP53 mutáció	11,7	10,6	11,9
Nem mutálódott IGHV	57,5	66,5	65,5
Komplex karyotípus ( $\geq 3$ rendellenesség)	16,2	17,3	18,1
Rai stádium; %			
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

Az elsődleges végpont a független felülvizsgáló bizottság által a kezeléssel összefüggő lymphocytosis tisztázását (Cheson 2012) is magában foglaló, az International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IWCLL) 2008-as kritériumai alapján a Calquence+G-karon, illetve a GClb-karon észlelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A 28,3 hónapos medián követési időtartam mellett a független felülvizsgáló bizottság által jelzett progressziómentes túlélés a Calquence+G-karon a GClb-karhoz képest a betegség progressziója vagy halál kockázatának 90%-os, statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatta a korábban nem kezelt, CLL-ben szenvedő betegeknél. A hatásossági eredményeket a 6. táblázat mutatja be. A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbét a 1. ábra mutatja.

**6. táblázat A CLL-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei a független felülvizsgáló bizottság értékelése alapján (ELEVATE-TN)**

	<b>Calquence plusz obinutuzumab N=179</b>	<b>Calquence monoterápia N=179</b>	<b>Obinutuzumab plusz klórambucil N=177</b>
<b>Progressziómentes túlélés*</b>			
Események száma (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Halálozási események (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Medián (95%-os CI) hónap	NR	NR (34,2, NR)	22,6 (20,2, 27,6)
HR <sup>†</sup> (95%-os CI)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
P-érték	< 0,0001	< 0,0001	-
24 hónapos becslés, % (95%-os CI)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
<b>Teljes túlélés<sup>a</sup></b>			
Halálozási események (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Relatív házard (95%-os CI) <sup>†</sup>	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
<b>Legjobb teljes válaszadási arány* (CR + CRi + nPR + PR)</b>			
ORR, n (%) (95%-os CI)	168 (93,9) (89,3, 96,5)	153 (85,5) (79,6, 89,9)	139 (78,5) (71,9, 83,9)
P-érték	< 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=konfidencia intervallum; HR=relatív házard; NR=nem került elérésre; CR=teljes remisszió; CRi=a vérkép inkomplett rendeződésével járó teljes remisszió; nPR=nodularis részleges remisszió; PR=részleges remisszió;

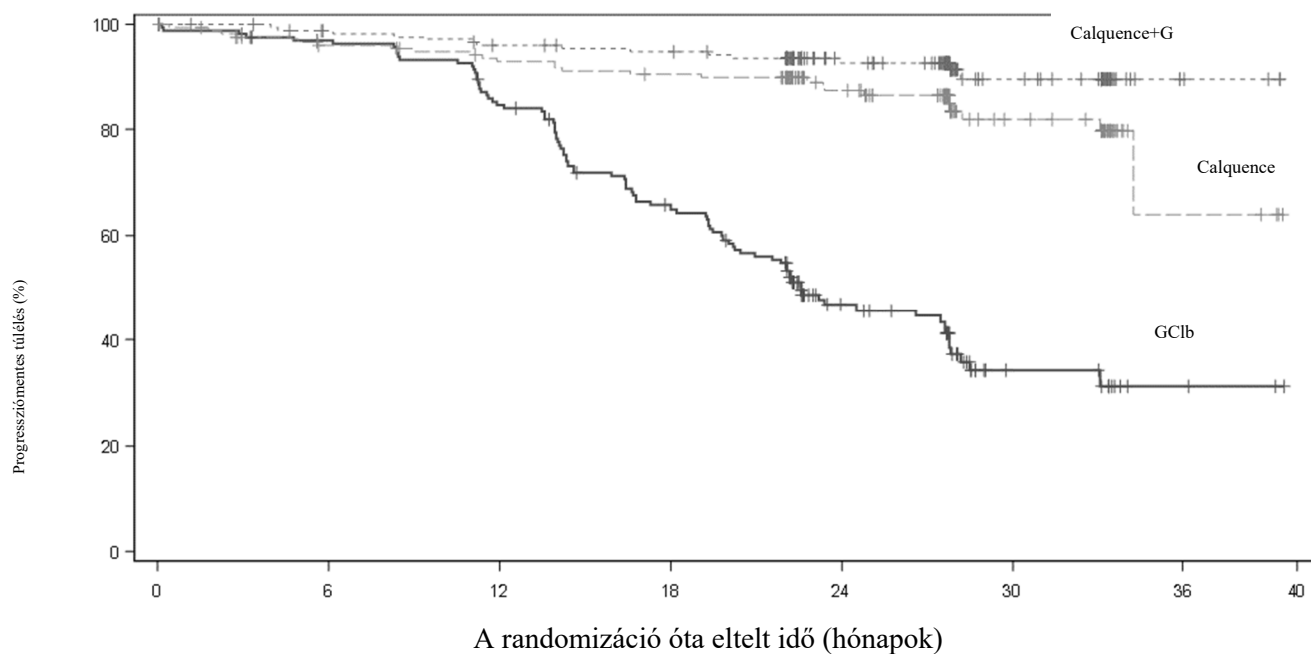


\* A független felülvizsgáló bizottság értékelés alapján

† A stratifikált Cox-féle arányos kockázatok modell alapján

<sup>a</sup> A medián OS nem került elérésre egyik karon sem.

**1. ábra A független felülvizsgáló bizottság által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje a CLL-ben szenvedő betegeknél (ELEVATE-TN vizsgálat) (ITT populáció)**



A kockázatnak kitett betegek száma														
Hónap	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

Az obinutuzumabbal vagy anélkül adott Calquence esetén a progressziómentes túlélés konzisztens volt az alcsoportok között, beleértve a nagy kockázatúakat is. A nagy kockázatú CLL-populációban (17p deléció, 11q deléció, TP53 mutáció vagy nem mutálódott IGHV) az obinutuzumabbal vagy anélkül adott Calquence, illetve az obinutuzumab plusz klórambucil progressziómentes túlélésének relatív kockázata sorrendben 0,08 [95%-os CI (0,04, 0,15)] és 0,13 [95%-os CI (0,08, 0,21)] volt.

**7. táblázat A progressziómentes túlélés alcsoport-analízise (ELEVATE-TN vizsgálat)**

	Calquence monoterápia			Calquence+G		
	N	Relatív kockázat	95%-os CI	N	Relatív kockázat	95%-os CI
Minden vizsgálati alany	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
17P del						
Igen	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nem	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)

TP53 mutáció						
Igen	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nem	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
17P del és/vagy TP53 mutáció						
Igen	23	0,23	(0,09; 0,61)	25	0,10	(0,03; 0,34)
Nem	156	0,19	(0,11; 0,31)	154	0,10	(0,05; 0,18)
IGHV mutáció						
Mutálódott	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Nem mutálódott	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
11q del						
Igen	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nem	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Komplex karyotípus						
Igen	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nem	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

*Olyan, CLL-ben szenvedő betegek, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak*

A Calquence relapszáló vagy refrakter CLL-ben mutatott biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban (ASCEND) értékelték 310 olyan betegnél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak, ami nem tartalmazott BCL-2-inhibitorokat vagy B-sejt-receptor inhibitorokat. A betegek Calquence monoterápiát vagy a vizsgálatot vezető választása szerint vagy idelalizibet plusz rituximabot vagy bendamuszint plusz rituximabot kaptak. A vizsgálatban megengedett volt, hogy a betegek antithromboticus szereket kapjanak. Azokat a betegeket, akiknél az antikoaguláláshoz warfarinra vagy azzal ekvivalens K-vitamin antagonistákra volt szükség, kizárták a vizsgálatból.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták az alábbiak valamelyikére:

- 100 mg Calquence naponta kétszer a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig, vagy
- a vizsgálatot vezető választása:
  - az első ciklus 1. napján naponta kétszer 150 mg idelalizib 375 mg/m<sup>2</sup> intravénás rituximabbal kombinálva, majd kéthetente 4 adag 500 mg/m<sup>2</sup> intravénásan, majd négyhetente 3 adag, összesen 8 infúzió,
  - 70 mg/m<sup>2</sup> bendamuszint (minden egyes 28 napos ciklus 1. és 2. napján) rituximabbal kombinálva (375 mg/m<sup>2</sup>/500 mg/m<sup>2</sup>) minden egyes 28 napos ciklus 1. napján, legfeljebb 6 cikluson keresztül.

A betegeket a 17p deléciós mutációs státusz (jelen van vagy hiányzik), az ECOG teljesítmény státusz (0 vagy 1, illetve 2) és a korábbi kezelések száma (1–3, illetve ≥ 4) szerint stratifikálták. A betegség igazolt progressziója után a vizsgálatot vezető választása alapján vagy idelalizibre plusz rituximabra vagy

bendamusztinra plusz rituximabra randomizált 35 beteg tért át Calquence-re. A 8. táblázat a vizsgálati populáció demográfiai jellemzőit és jellemző tulajdonságait foglalja össze a vizsgálat megkezdésekor.

**8. táblázat A CLL-ben szenvedő betegek jellemző tulajdonságai a vizsgálat megkezdésekor (ASCEND)**

Jellemző tulajdonságok	Calquence monoterápia N=155	A vizsgálatot vezető választása szerint idelalizib + rituximab vagy bendamusztin + rituximab N=155
Életkor, év; medián (tartomány)	68 (32-89)	67 (34-90)
Férfiak, %	69,7	64,5
Fehér bőrűek, %	93,5	91,0
ECOG teljesítmény státusz, %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
A diagnózis óta eltelt medián időtartam (hónap)	85,3	79,0
Nagyméretű betegség, $\geq 5$ cm-es nyirokcsomókkal; %	49,0	48,4
A korábbi CLL-kezelések medián száma (tartomány)	1 (1–8)	2 (1–10)
A korábbi CLL-kezelések száma; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
$\geq 4$	10,3	11,6
Citogenetikai tulajdonságok/FISH kategória; %		
17p deléció	18,1	13,5
11q deléció	25,2	28,4
TP53 mutáció	25,2	21,9
Nem mutálódott IGHV	76,1	80,6
Komplex karyotípus ( $\geq 3$ rendellenesség)	32,3	29,7
Rai stádium; %		
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

Az elsődleges végpont a független felülvizsgáló bizottság által a kezeléssel összefüggő lymphocytosis tisztázását (Cheson 2012) is magában foglaló, IWCLL 2008-as kritériumai alapján észlelt progressziómentes túlélés volt. 16,1 hónapos medián követési időtartam mellett a PFS a halál vagy a progresszió a kockázatának 69%-os, statisztikailag szignifikáns csökkenését jelezte a Calquence-karon lévő betegeknél. A hatásossági eredményeket a 9. táblázat mutatja be. A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbáját a 2. ábra mutatja be.

**9. táblázat A CLL-ben szenvedő betegek hatásossági eredményei a független felülvizsgáló bizottság értékelése alapján (ASCEND)**

	<b>Calquence monoterápia N=155</b>	<b>A vizsgálatot vezető választása szerint idelalizib + rituximab vagy bendamusztiin + rituximab N=155</b>
<b>Progressziómentes túlélés*</b>		
Események száma (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Halálozási események (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Medián (95%-os CI) hónap	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR <sup>†</sup> (95%-os CI)	0,31 (0,20; 0,49)	
P-érték	< 0,0001	
15 hónapos becslés, % (95%-os CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
<b>Teljes túlélés<sup>a</sup></b>		
Halálozási események (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>†</sup>	0,84 (0,42; 1,66)	-
<b>Legjobb teljes válaszadási arány* (CR + CRi + nPR + PR)**</b>		
ORR, n (%) (95%-os CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
P-érték	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
<b>A válaszreakció időtartama (DoR)</b>		
Medián (95%-os CI) hónap	NR	13,6 (11,9; NR)

CI=konfidencia intervallum; HR=relatív hazard; NR=nem került elérésre; CR=teljes remisszió; CRi=teljes remisszió hiányos vérkép-helyreállással; nPR= részleges nodularis remisszió; PR=részleges remisszió; PD=progresszív betegség

\* A független felülvizsgáló bizottság értékelés alapján

<sup>a</sup> A medián OS nem került elérésre egyik karon sem. A teljes túlélésre vonatkozó P < 0,6089

\*\*A CRi- és az nPR-értéke 0

<sup>†</sup>A stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján

Hosszú távú adatokkal a medián követés 22,1 hónap volt a Calquence esetében és 21,9 hónap az idelalizib+rituximab (IR) illetve bendamusztiin+rituximab (BR) esetében. A Calquence esetében a medián PFS nem került elérésre és 16,8 hónap volt az IR/BR esetében. A vizsgáló által értékelt PFS relatív hazardja a Calquence-et összehasonlítva az IR/BR-el 0,27 volt [95%-os CI, 0,18; 0,40], mely a halál vagy a progresszió kockázatának 73%-os csökkenését jelentette a Calquence-karon lévő betegeknél. A vizsgáló értékelése szerinti hatásossági eredményeket a 10. táblázat mutatja be.

**10. táblázat A CLL-ben szenvedő betegek hosszú távú hatásossági eredményei a vizsgáló értékelése alapján (ASCEND)**

	<b>Calquence monoterápia N=155</b>	<b>A vizsgálatot vezető választása szerint idelalizib + rituximab vagy bendamusztiin + rituximab N=155</b>
<b>Progressziómentes túlélés*</b>		
Események száma (%)	35 (22,6)	90 (58,1)

PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Halálozási események (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Medián (95%-os CI), hónap	NR	16,8 (14,1; 22,4)
HR <sup>†</sup> (95%-os CI)	0,27 (0,18; 0,40)	
21 hónapos becslés, % (95%-os CI)	79,1 (71,5; 84,8)	45,3 (36,9; 53,4)
<b>Teljes túlélés<sup>a</sup></b>		
Halálozási események (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Relatív hazard (95%-os CI) <sup>†</sup>	0,78 (0,44; 1,40)	-
<b>Legjobb teljes válaszadási arány* (CR + CRi + nPR + PR)**</b>		
ORR, n (%) (95%-os CI)	124 (80) (73; 85,5)	130 (83,9) (77,3; 88,8)
P-érték	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
<b>A válaszreakció időtartama (DoR)</b>		
Medián (95%-os CI), hónap	NR	18 (11,9; 19,8)

CI=konfidencia intervallum; HR=relatív hazard; NR=nem került elérésre; CR=teljes remisszió; CRi=teljes remisszió hiányos vérkép-helyreállással; nPR= részleges nodularis remisszió; PR=részleges remisszió; PD=progresszív betegség

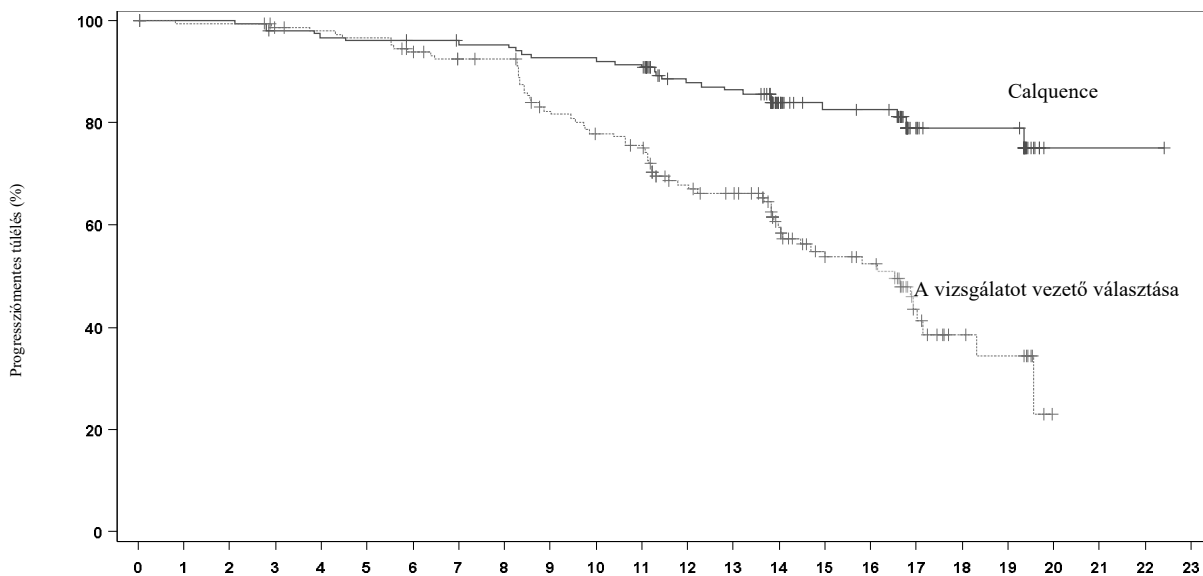
\*A vizsgáló értékelése alapján

<sup>a</sup> A medián OS nem került elérésre egyik karon sem. A teljes túlélésre vonatkozó P < 0,4094

\*\*A CRi- és az nPR-értéke 2 illetve 5.

<sup>†</sup>A stratifikált Cox-féle arányos hazard modell alapján

## 2. ábra A független felülvizsgáló bizottság által értékelt progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-féle görbéje a CLL-ben szenvedő betegeknél (ASCEND vizsgálat) (ITT populáció)



A randomizáció óta eltelt idő (hónapok)

A kockázatnak kitett betegek száma																									
Hónap	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	
A vizsgálatot vezető választása	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0				

A Calquence esetén a progressziómentes túlélés konzisztens volt az alcsoportok között, beleértve a nagy kockázatúakat is. A nagy kockázatú CLL-populációban (17p deléció, 11q deléció, TP53 mutáció és nem mutálódott IGHV) a progressziómentes túlélés relatív házárdja 0,25 volt [95%-os CI (0,16; 0,38)].

#### 11. táblázat A progressziómentes túlélés alcsoport-analízise (ASCEND vizsgálat)

	Calquence monoterápia		
	N	Relatív házárd	95%-os CI
Minden vizsgálati alany	155	0,27	(0,18; 0,40)
17P del			
Igen	28	0,18	(0,07; 0,43)
Nem	127	0,30	(0,19; 0,47)
TP53 mutáció			
Igen	39	0,17	(0,08; 0,37)
Nem	113	0,33	(0,21; 0,52)
17P del vagy TP53 mutáció			
Igen	45	0,16	(0,08; 0,34)
Nem	108	0,34	(0,22; 0,55)
IGHV mutáció			
Mutálódott	33	0,30	(0,12; 0,76)
Nem mutálódott	118	0,28	(0,18; 0,43)
11q del			
Igen	39	0,35	(0,16; 0,75)
Nem	116	0,26	(0,16; 0,41)
Komplex karyotípus			
Igen	50	0,28	(0,15; 0,53)
Nem	97	0,25	(0,15; 0,44)

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Calquence vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől CLL-ben (gyermekgyógyászati információkkal kapcsolatban lásd a 4.2 pontot).

#### 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az akalabrutinib és aktív metabolitjának, az ACP-5862-nek a farmakokinetikai tulajdonságait egészséges vizsgálati alanyoknál és B-sejtes malignitásokban szenvedő betegeknél vizsgálták. Az akalabrutinib dózis-arányosságot mutat, és mind az akalabrutinib, mind az ACP-5862 majdnem lineáris farmakokinetikát mutat a 75–250 mg-os dózistartományban. A populációs farmakokinetikai modellezés arra utal, hogy a különböző B-sejtes malignitásokban szenvedő betegeknél az akalabrutinib és az ACP-5862 farmakokinetikája hasonló. A javasolt, naponta kétszer 100 mg-os dózisban a B-sejtes malignitásokban szenvedő betegeknél (beleértve a CLL-t is) az akalabrutinib esetén a dinamikus egyensúlyi állapotú, napi plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület geometriai átlaga ( $AUC_{24h}$ ) és a maximális plazmakoncentráció ( $c_{max}$ ) sorrendben 1679 ng×óra/ml és 438 ng/ml, az ACP-5862 esetén pedig sorrendben 4166 ng×óra/ml és 446 ng/ml volt.

#### Felszívódás

A plazma csúskoncentrációig eltelt medián időtartam ( $t_{max}$ ) 0,5-1,5 óra volt az akalabrutinib, és 1,0 óra volt az ACP-5862 esetén. A Calquence abszolút biohasznosulása megközelítőleg 25% volt.

## A táplálék akalabrutinibra gyakorolt hatása

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyszeri 75 mg-os adag akalabrutinib nagy zsírtartalmú, magas kalóriájú étellel (megközelítőleg 918 kalória, 59 gramm szénhidrát, 59 gramm zsír és 39 gramm fehérje) történő adása az éhomyra történő adagoláshoz képest nem befolyásolta az átlagos AUC-t. A  $c_{max}$  69%-kal csökkent, és a  $t_{max}$  1–2 órát késlett.

## Eloszlás

A humán plazmaproteinhez való reverzibilis kötődés 99,4% volt az akalabrutinib, és 98,8% volt az ACP-5862 esetén. Az *in vitro* átlagos vér-plazma arány 0,8 volt az akalabrutinib, és 0,7 volt az ACP-5862 esetén. Az akalabrutinib átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata ( $v_{ss}$ ) megközelítőleg 34 liter volt.

## Biotranszformáció/Metabolizmus

*In vitro* az akalabrutinib elsősorban a CYP3A-enzimek által metabolizálódik, kisebb mértékben pedig glutation-konjugáció és amid-hidrolízis útján. Az ACP-5862-t fő metabolitként azonosították a plazmában, ami elsősorban CYP3A-mediált oxidáción keresztül tovább metabolizálódott, olyan geometriai átlag-expozíció (AUC) mellett, ami megközelítőleg 2–3-szor magasabb volt, mint az akalabrutinib expozíciója. Az ACP-5862 a Bruton-féle tirozin-kináz gátlása tekintetében megközelítőleg 50%-kal kevésbé potens, mint az akalabrutinib.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy az akalabrutinib klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, a CYP2C19-et, a CYP2D6-ot, az UGT1A1-et vagy az UGT2B7-et, és nem valószínű, hogy befolyásolja ezeknek a CYP-szubsztrátoknak a clearance-ét.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy az ACP-5862 klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, a CYP2C19-et, a CYP2D6-ot, a CYP3A4/5-öt, az UGT1A1-et vagy az UGT2B7-et, és nem valószínű, hogy befolyásolja ezeknek a CYP-szubsztrátoknak a clearance-ét.

## Kölcsönhatás transzport proteinekkel

*In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy az akalabrutinib és az ACP-5862 P-gp- és BCRP-szubsztrátok. Ugyanakkor a BCRP-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás valószínűleg nem eredményez klinikailag releváns gyógyszerinterakciót. Egy OATP1B1/1B3-inhibitor (egyszeri adag 600 mg rifampin) egyidejű alkalmazása az akalabrutinib  $c_{max}$  1,2-szeres és az AUC 1,4-szeres emelkedését eredményezte (N=24, egészséges vizsgálati alanyok), ami klinikailag nem jelentős.

Az akalabrutinib és az ACP-5862 klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja a P-gp-t, az OAT1-et, az OAT3-at, az OCT2-t, az OATP1B1-et, az OATP1B3-at és a MATE2-K-t. Az akalabrutinib gátolhatja az intestinalis BCRP-t, miközben a klinikailag releváns koncentrációkban az ACP-5862 gátolhatja a MATE1-et (lásd 4.5 pont). Klinikailag releváns koncentrációkban az akalabrutinib nem gátolja a MATE1-et, miközben az ACP-5862 nem gátolja a BCRP-t.

## Elimináció

100 mg akalabrutinib egyetlen *per os* adagja után az akalabrutinib terminális eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) 1-2 óra volt. Az aktív metabolit, az ACP-5862  $t_{1/2}$ -je megközelítőleg 7 óra volt.

Az átlagos látszólagos orális clearance (CL/F) 134 l/óra volt az akalabrutinib, és 22 l/óra volt az ACP-5862 esetén B-sejtes malignitásokban szenvedő betegeknél.

Egyszeri 100 mg, izotóppal jelölt [<sup>14</sup>C]-akalabrutinib dózis egészséges vizsgálati alanyoknak történő beadása után a dózis 84%-a volt visszanyerhető a székletből, és 12%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és a dózis kevesebb mint 2%-a választódott ki változatlan akalabrutinib formájában.

### Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak (> 18 éves kor), a nemnek, a rassznak (fehér bőrű, afro-amerikai) és a testtömegnek nem volt klinikailag jelentős hatása az akalabrutinib és aktív metabolitja, az ACP-5862 farmakokinetikájára.

#### *Gyermekek és serdülők*

A Calquence-szel nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat 18 évesnél fiatalabb betegeknél.

#### *Vesekárosodás*

Az akalabrutinib minimális renalis elimináción megy keresztül. Vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek.

Populációs farmakokinetikai analízis alapján nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai különbséget a 408, enyhe vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyánál (a vesebetegségben módosított étrend alapján becsült eGFR 60–89 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>), valamint a 109, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyánál (eGFR 30–59 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>), a 192, egészséges veseműködésű vizsgálati alanyhoz képest (eGFR nagyobb vagy egyenlő 90 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>). Az akalabrutinib farmakokinetikai tulajdonságait súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR kevesebb mint 29 ml/perc/1,73m<sup>2</sup>) vagy dialízist igénylő vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem jellemezték. Azok a betegek, akiknél a kreatininszint az intézeti normálérték felső határánál 2,5-szer magasabb volt, nem vettek részt a klinikai vizsgálatokban (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Az akalabrutinib a májban metabolizálódik. A májkárosodásban végzett dedikált vizsgálatokban az egészséges májműködésű betegekhez képest (n=6) az akalabrutinib-expozíció (AUC) sorrendben 1,9-szeresére emelkedett a Child-Pugh A stádiumú (n=6), 1,5-szeresére a Child-Pugh B stádiumú (n=6), és 5,3-szeresére a Child-Pugh C stádiumú (n=8) betegeknél. Ugyanakkor a közepes mértékű májkárosodásos csoportban a vizsgálati alanyoknál a gyógyszereliminációs kapacitás markerei nem módosultak szignifikánsan, így a közepesen súlyos májkárosodás hatásai valószínűleg ebben a vizsgálatban alábecsültek voltak. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján nem észleltek klinikailag jelentős különbséget az enyhe (n=79) vagy közepesen súlyos (n=6) májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubinszint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa és bármilyen SGOT), az egészséges májműködésű betegekhez képest (n=613) (összbilirubinszint és SGOT a normálérték felső határa alatt) (lásd 4.2 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek az akalabrutinibbel.



## Genotoxicitás/Mutagenitás/Fototoxicitás

Az akalabrutinib nem volt mutagén egy bakteriális reverz mutációs vizsgálatban, egy *in vitro* kromoszóma aberrációs vizsgálatban vagy egy *in vivo* egér csontvelő mikronukleusz vizsgálatban.

*In vitro* 3T3 sejtvonalas fototoxicitási vizsgálatok alapján emberben az akalabrutinib fototoxicitási kockázata alacsony.

## Ismételt adagolású dózistoxicitás

Patkányoknál minden dózisszint mellett minimális vagy enyhe súlyosságú mikroszkopikus eltéréseket figyeltek meg a hasnyálmirigyben (haemorrhagia/pigment/gyulladás/fibrosis a szigetsejtekben). Patkányoknál 30 mg/kg/nap, mellékhatást még nem okozó szint (*no observed adverse effect level* – NOAEL) mellett a legfeljebb 6 hónapos időtartamú vizsgálatokban a vesék minimális vagy enyhe súlyosságú, nem mellékhatásnak minősített eltéréseit észlelték (tubularis basophilia, tubular regeneratio és inflammatio). Hím és nőstény patkányoknál a mellékhatást még nem okozó szint melletti átlagos expozíció (AUC) a napi kétszeri 100 mg-os, javasolt dózis melletti klinikai expozíció 0,6-szeresének, illetve 1-szeresének felel meg. A legalacsonyabb szint, amely mellett mellékhatás figyelhető meg (*lowest adverse observed effect level* – LOAEL), ami mellett reverzibilis renalis (közepesen súlyos tubularis degeneratio) és hepaticus (individuális hepatocytá necrosis) eltéréseket észleltek egy patkányokkal végzett vizsgálatban, napi 100 mg/kg volt, ami a javasolt naponta kétszer 100 mg-os dózis melletti klinikai expozíciónál 4,2-szer magasabb expozíciós határt biztosított. 9 hónapig tartó, kutyákkal végzett vizsgálatokban a NOAEL 10 mg/kg/nap volt, mely a javasolt klinikai adagban a klinikai AUC 3-szorosának felelt meg. A vesékben minimális tubularis degeneratio, a lép súlyának kismértékű csökkenése, a vörösvértestek tömegének átmeneti minimális-enyhe csökkenése illetve az SGPT és ALP emelkedése volt megfigyelhető 30 mg/kg/nap dózisonál (a klinikai AUC 9-szerese) kutyáknál. Cardialis toxicitásokat (myocardialis bevérzés, gyulladás, necrosis) észleltek patkányoknál és kutyáknál (perivascularis/ érrendszeri gyulladást) azoknál az állatoknál, amelyek a maximális tolerált dózisonál (MTD) magasabb adagok mellett elpusztultak. A cardialis eltéréseket mutató patkányoknál és kutyáknál az expozíció a klinikai AUC legalább 6,8-szerese illetve 25-szerese volt. A cardialis eltérések reverzibilitását nem lehetett felmérni, mivel az eltéréseket kizárólag a maximálisan tolerálható dózisonál magasabb adagoknál figyelték meg.

## Reprodukciós toxicitás

Hím vagy nőstény patkányoknál a javasolt adag melletti klinikai AUC 10-szeres vagy 9-szeres expozíciója mellett nem észleltek a termékenységre gyakorolt hatásokat.

Vemhes patkányoknál nem észleltek az embryofoetalis fejlődésre és a túlélésre gyakorolt hatásokat a javasolt, naponta kétszer 100 mg-os adag melletti humán expozíció megközelítőleg 9-szeres AUC mellett. Két patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatban dystociát (elhúzódó/nehéz ellést) figyeltek meg a naponta kétszer 100 mg-os klinikai expozíció >2,3-szorosára mellett. Patkányoknál az akalabrutinib és aktív metabolitjának foetalis plazmában való jelenlétét megerősítették. Szoptató patkányoknál az akalabrutinib és annak aktív metabolitja jelen volt az anyatejben.

Egy vemhes nyulakkal végzett embryofoetalis vizsgálatban csökkent foetalis testtömeget és késői elcsontosodást észleltek a maternalis toxicitást okozó szint mellett, ami 2,4-szer magasabb volt, mint a javasolt adag melletti humán AUC.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszula tartalom

mikrokristályos cellulóz  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
részben hidegen duzzadó kukoricakeményítő  
magnézium-sztearát (E470b)  
karboximetil-keményítő-nátrium

#### Kapszula héj

zselatin  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)  
indigókármin (E132)

#### Jelölőfesték

Sellak  
fekete vas-oxid (E172)  
propilén-glikol (E1520)  
ammónium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

6 vagy 8 kemény kapszulát tartalmazó Alu/Alu buboréksomagolás, nap/hold szimbólumokkal. 56 vagy 60 kapszulát tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 Különleges tárolási előírások**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2020. november 05.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A  
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS  
HASZNÁLATÁRA**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Calquence 100 mg kemény kapszula  
akalabrutinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg akalabrutinib kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula.  
56 kemény kapszula  
60 kemény kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra  
Egészen nyelje le.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1479/001 56 kemény kapszula  
EU/1/20/1479/002 60 kemény kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

calquence

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

CALQUENCE 100 mg kapszula  
akalabrutinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB**

Nap/Hold szimbólum

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Calquence 100 mg kemény kapszula akalabrutinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Calquence és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Calquence szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Calquence-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Calquence-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Calquence és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a Calquence?

A Calquence rákos daganat kezelésére alkalmazott gyógyszer.

- A Calquence hatóanyagként akalabrutinibet tartalmaz.
- A Bruton-féle tirozin-kináz (BTK)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Calquence?

A Calquence-et a krónikus limfocitás leukémia (CLL) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél.

A CLL a B-limfocitáknak (vagy B-sejteknek) nevezett fehérvérsejtek daganatos betegsége. Ezek a sejtek az immunrendszernek (a test védekező képességének) a részei.

##### Hogyan hat a Calquence?

A Calquence úgy hat, hogy blokkolja Bruton-féle tirozin-kinázt (BTK-t), mely a szervezetben található olyan fehérje, amely segíti ezeknek a daganatos sejteknek a növekedését és túlélését. A BTK gátlásával a Calquence segít elpusztítani illetve csökkenteni tudja a daganatos sejtek számát, ami lelassíthatja a betegség súlyosbodásának sebességét.

Ha bármilyen további kérdése van a Calquence működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **2. Tudnivalók a Calquence szedése előtt**

### **Ne szedje a Calquence-et:**

- ha allergiás az akalabrutinibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, akkor a Calquence szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Calquence szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön(nek):

- valaha szokatlan véraláfutása vagy vérzése volt, vagy ha bármilyen olyan gyógyszert szed, ami növelheti Önnél a vérzés kockázatát (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- fertőzése van (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- nemrégiben műtéti beavatkozáson esett át, vagy a közeljövőben műtétje lesz. Kezelőorvosa egy orvosi, műtéti vagy fogászati beavatkozás előtt leállíthatja a Calquence-kezelést.
- valaha fertőző májgyulladás (hepatitisz B-je) volt – a Calquence hatására ugyanis a hepatitisz B ismételten aktívvá válhat, ezért a kezelőorvosa ellenőrizni fogja ennek a fertőzésnek a visszatérésére utaló tüneteket (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).
- ha szívritmuszavara van vagy volt (lásd 4. pont „Lehetséges mellékhatások”).

Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben új sérülést vagy a bőrén bárhol bármilyen elváltozást észlel, mivel a bőrrák kialakulásának kockázata magas, lásd 4. pont. Használjon napsugárzás elleni védelmet, és rendszeresen végezzen bőrvizsgálatot.

A kezelés alatt kezelőorvosa szükség szerint ellenőrizni fogja az Ön vérképét.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek vagy serdülőknek! Ez azért fontos, mert a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Calquence**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen, amennyiben az alábbiak bármelyikét szedi:

- antibiotikumok a baktériumok okozta fertőzések ellen – mint például a klaritromicin,
- gombás fertőzések elleni gyógyszerek – mint például a pozakonazol, az itrakonazol, a vorikonazol,
- ketokonazol – Cushing-szindrómában használt gyógyszer (ez egy olyan állapot, amikor a szervezet túl sok kortizol hormont termel,
- HIV-fertőzés elleni gyógyszerek – például az indinavir és a ritonavir,
- hepatitisz C elleni gyógyszerek – például a telaprevir,
- rifampicin – egy baktérium okozta fertőzés (tuberkulózis) elleni antibiotikum,
- migrén elleni gyógyszerek – ergotamin,
- a vér alacsony nátriumszintje esetén alkalmazott gyógyszerek - konivaptán
- vércukorszintet csökkentő gyógyszerek – metformin,
- szervkilökődés megelőzésére használt gyógyszerek – ciklosporin,

- görcsrohamok vagy epilepszia elleni gyógyszerek – mint például a karbamazepin és a fenitoin,
- pimozid – egy Tourett-szindróma kezelésére használt gyógyszer (ez egy olyan állapot, mely akaratlan mozgásokat, szó- és hangkitöréseket okoz),
- közönséges orbáncfű – egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény,
- teofilin – ziháló légzés, légszomj és mellkasi szorítás esetén alkalmazott gyógyszer,
- gyomorsavcsökkentő szerek:
  - savkötők – mint például a kalcium-karbonát
    - a Calquence-et ezen gyógyszerek bevétele előtt 2 órával vagy utána 2 órával vegye be
  - hisztamin-2-receptor blokkolók – mint például a ranitidin és a famotidin
    - a Calquence-et ezen gyógyszerek bevétele előtt 2 órával vagy utána 10 órával vegye be
  - protonpumpa-gátlók – például az omeprazol
    - amíg Calquence-et szed, kerülje ezeknek a gyógyszereknek a szedését
- metotrexát – az immunrendszer nem megfelelő működése okozta reumatoid arthritis, psoriasis, és fekélyes vastagbélgyulladás kezelésére használt gyógyszer.
  - Ezt a gyógyszert 6 órával a Calquence előtt vagy után kell bevenni.

### **A vérzés kockázatát növelő gyógyszerek**

A Calquence-től könnyebben kialakulhat vérzés. Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek növelik Önnél a vérzés kockázatát:

- trombocita-aggregációt gátló gyógyszerek (vérrögök kialakulása ellen hatnak), mint például az acetilszalicilsav és a klopidoгрél.
- vérárvadásgátlók (vérhígítók), mint például a warfarin vagy az enoxaparin.

### **Terhesség**

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Calquence alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Erre azért van szükség, mert a Calquence károsíthatja a magzatot.

### **Szoptatás**

Ne szoptasson a Calquence-kezelés alatt és a Calquence utolsó adagja után még 2 napig. Nem ismert, hogy a Calquence bejut-e az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Calquence befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ugyanakkor, ha szédülést érez, gyenge vagy fáradt a Calquence szedése alatt, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### **A Calquence nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Calquence-et?**

A Calquence-et csak a rákos daganatok elleni gyógyszerek alkalmazásában tapasztalt orvos fogja elrendelni Önnek. A Calquence-et mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **Mennyit kell szednie?**

- A szokásos adag naponta kétszer egy kapszula (100 mg). Az adagokat megközelítőleg 12 óránként vegye be.

### **Hogyan kell szedni?**

- A kapszulákat mindennap megközelítőleg ugyanabban az időpontban, egészben, vízzel kell lenyelni.
- A kapszulákat ne rágja össze, ne oldja fel, és ne nyissa ki, mert ez megváltoztathatja, hogy milyen gyorsan jut a gyógyszer a szervezetébe.
- A Calquence-et beveheti étellel együtt vagy az étkezések között is.
- A buborécsomagoláson ellenőrizheti, hogy mikor vett be utoljára Calquence kapszulát. A buborécsomagoláson található képek segítenek Önnek a megfelelő időben bevenni az adagját – a nap jelzi a reggeli adagot, a hold az estit.

### **Ha az előírtnál több Calquence-et vett be**

Ha az előírtnál több Calquence-et vett be, azonnal menjen orvoshoz vagy a legközelebbi kórházba. Vigye magával a kapszulákat és ezt a betegájékoztatót.

### **Ha elfelejtett bevenni egy adagot**

- Ha kevesebb mint 3 óra telt el az adag bevételének szokásos időpontja óta, akkor azonnal vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.
- Ha több mint 3 óra telt el az adag bevételének szokásos időpontja óta, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adag Calquence-et a kihagyott adag pótlására!

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Hagyja abba a Calquence szedését és keresse fel kezelőorvosát, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára, amennyiben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:**

- Vérzés. A tünetek a következők lehetnek: fekete széklet vagy véres széklet, rózsaszín vagy barna vizelet, orrvérzés, véraláfutások, váratlan vérzés, vérhányás vagy véres köpet, szédülés, gyengeség, zavartság.
- Fertőzések. A tünetek a következők lehetnek: láz, hidegrázás, gyengeségérzés vagy zavartság, köhögés, légszomj [tüdőgyulladás, egy **nagyon gyakori mellékhatás** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) vagy Aspergillus-fertőzés, egy **nem gyakori mellékhatás** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)].

**Gyakori súlyos mellékhatások** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- gyors szívverés, kimaradó szívverés, gyenge vagy egyenetlen pulzus, szédülés, ájulásérzés, kellemetlen érzés a mellkasban vagy légszomj (szívritmuszavarok tünetei, pitvarfibrilláció és pitvari flutter néven ismertek).

**Nem gyakori súlyos mellékhatások** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- láz, hidegrázás, hányinger, hányás, zavartság, légszomj, görcsök, szabálytalan szívverés, sötét vagy zavaros vizelet, szokatlan fáradtság vagy izom- vagy ízületi fájdalom. Ezek a tumor lízis szindróma (TLS) tünetei lehetnek - egy olyan állapot, melyet a daganatsejtek gyors szétesése okoz.

### **Egyéb mellékhatások:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):

- izom- vagy ízületi fájdalom
- fejfájás
- bőrkiütés
- fáradtság, gyengeség vagy erőtlenség
- rosszullet (hányinger), hányás, gyomorfájdalom, székrekedés (rendszerű széklet vagy székelési nehézség), hasmenés (gyakori vagy laza széklet)
- alacsony vörösvértestszám, alacsony neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik típusa) vagy a véralvadást segítő sejtek (vérlemezkék) alacsony száma
- szédülés
- fejfájás, nyomásérzés a szemben, az orr és arc tájékán (sinusitis)
- torokfájás és orrfolyás (nazofaringitis)
- felső légúti fertőzés
- húgyúti fertőzés (fájdalom vagy égő érzés vizeléskor)
- újabb rákos daganatok keletkezhetnek a Calquence-kezelés alatt, beleértve a bőrdaganatokat is (lásd 2 pont „Tudnivalók a Calquence szedése előtt”).

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hörgőgyulladás (nem igényel azonnali teendőt)
- herpesz.

**Nem gyakori mellékhatások** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- emlékezetkiesés, gondolkodási nehézség, járási nehézség vagy látásvesztés – ezek egy súlyos agyi fertőzés jelei lehetnek (progresszív multifokális leukoencefalopátia vagy PML)
- láz, hidegrázás, gyengeség, zavartság, hányinger és a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság) – ezek a fertőző májgyulladás (hepatitisz B) újraaktiválódásának jelei lehetnek.
- limfocitózis (egy fehérvérsejt-típus, a limfociták normálisnál magasabb száma a vérben).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Calquence-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborécsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.



Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Calquence?

A hatóanyag az akalabrutinib. 100 mg akalabrutinibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Egyéb összetevők:

- Kapszula tartalom: mikrokristályos cellulóz, kolloid vízmentes szilícium-dioxid, részben hidegen duzzadó kukoricakeményítő, magnézium-sztearát (E470b) és karboximetil-keményítő-nátrium (lásd 2. pont, „A Calquence nátriumot tartalmaz”).
- Kapszula héj: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és indigókármin (E132).
- Jelölőfesték: sellak, fekete vas-oxid (E172), propilénglikol (E1520) és ammónium-hidroxid.

### Milyen a Calquence külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Calquence egy kemény zselatinkapszula, sárga kapszulatesttel, kék kapszulakupakkal, 20 mm-es kemény kapszula, feketével írt „ACA 100 mg” jelzéssel.

A Calquence alumínium buborékcsomagolásban kerül forgalomba, melyek 6 vagy 8 darab kemény kapszulát tartalmaznak. Mindegyik doboz 56 vagy 60 darab kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### Gyártó:

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### 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

### Malta

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.